

Aus dem Institut für Parasitologie und Parasitäre Krankheiten
der Tiere
der Justus Liebig-Universität zu Gießen
Direktor: Professor Dr. G. Lämmler

**Enzymaktivitäten im Serum von *Schistosoma mansoni*
infizierten *Mastomys natalensis* (SMITH, 1834) unter
besonderer Berücksichtigung der Chemotherapie mit
Hycanthane**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

Eingereicht von
Jürgen Schuster
Tierarzt aus Erda

Gießen 1971

Aus dem Institut für Parasitologie und Parasitäre Krankheiten
der Tiere
der Justus Liebig-Universität zu Gießen
Direktor: Professor Dr. G. Lämmler

**Enzymaktivitäten im Serum von *Schistosoma mansoni*
infizierten *Mastomys natalensis* (SMITH, 1834) unter
besonderer Berücksichtigung der Chemotherapie mit
Hycanthane**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

Eingereicht von
Jürgen Schuster
Tierarzt aus Erda

Gießen 1971

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät in Gießen

=====

Dekan: Prof. Dr. G. Lämmler

Berichterstatter: Prof. Dr. G. Lämmler

Tag der mündlichen Prüfung: 7. und 8. Juli 1971



Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Literaturübersicht	3
A. <u>Mastomys natalensis</u> als Endwirt für <u>Schistosoma mansoni</u>	3
B. Zur schistosomiciden Wirkung von Hycanthone	5
C. Enzymologische Grundlagen des Übertritts von zellständigen Enzymen in das Plasma	12
1. Biochemische Natur der Enzyme	12
2. Einteilung der Enzyme	13
3. Mechanismen des Übertritts von zell- ständigen Enzymen in das Plasma	14
D. Enzyme im Serum und ihre diagnostische Bedeutung	17
1. Transaminasen	18
2. Dehydrogenasen	19
E. Enzymaktivitätsnachweis im Serum bei <u>Schistosoma mansoni</u> -Infektionen	22
1. Infektionen beim Menschen	22
2. Infektionen bei Laboratoriumstieren	27
III. Eigene Untersuchungen	29
A. Material und Methode	29
1. Versuchstier	29
2. Zwischenwirt	29
3. Infektion	30
4. Blutentnahme und Serumgewinnung	31
5. Therapie	32
6. Einachweis und Sektion	32
7. Enzymatische Untersuchungen	33
8. Statistik	34

	Seite
B. Ergebnisse	38
1. Wurmbefall und Eikontrollen	38
2. Aktivitätsbestimmungen von Serumenzymen	42
IV. Vergleichende Beurteilung und Diskussion der Ergebnisse	65
A. Zu den Infektionsergebnissen	65
B. Zur schistosomiciden Wirkung von Hycanthone-methansulfonat	67
C. Zur Aktivitätsbestimmung von Serumenzymen	68
1. Im Verlauf der <u>Schistosoma mansonii</u> - Infektion	
2. Nach Behandlung mit Hycanthone- methansulfonat	76
V. Zusammenfassung	80
VI. Literaturverzeichnis	82

I. EINLEITUNG

Die Bilharziose oder Schistosomiasis des Menschen stellt hinsichtlich ihrer weiten Verbreitung in tropischen und subtropischen Gebieten, insbesondere in den Entwicklungsländern, einen bedeutenden gesundheitlichen und wirtschaftlichen Faktor dar. Nach einer Schätzung der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahre 1965 ⁺ beträgt die Zahl der infizierten Menschen 180-200 Millionen. Mit diesem Problem können Ärzte heute auch in Deutschland und anderen westlichen Ländern durch Touristen, Entwicklungshelfer, ausländische Studenten und Arbeitskräfte mehr und mehr konfrontiert werden.

Um diese bedeutende Helminthose des Menschen und der Tiere entweder durch Eliminierung der Zwischenwirte oder durch Behandlung infizierter Endwirte erfolgreich bekämpfen zu können, wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche neue molluscicide bzw. schistosomicide Substanzen entwickelt. Von den letzteren erwiesen sich allerdings in der klinischen Prüfung am Menschen verschiedene Verbindungen als wenig wirksam oder völlig unwirksam, obgleich bei einzelnen Versuchstieren - insbesondere bei Mäusen - eine hohe schistosomicide Wirksamkeit ermittelt werden konnte (vergl. STANDEN, 1963; LÄMMLER, 1964, 1968). Im Interesse einer umfassenderen, vergleichenden Analyse der chemotherapeutischen Wirksamkeit schistosomicider Substanzen erschien es daher notwendig, andere geeignete Modellendwirte im Vergleich zu den bisher verwendeten Laboratoriumstieren zur Prüfung solcher Verbindungen heranzuziehen. Aus diesem Grunde wurde von LÄMMLER und PETRANYI (1970, 1971) die Mastomys natalensis (SMITH, 1834) für chemotherapeutische Versuche im Rahmen der experimentellen Bilharzioseforschung herangezogen.

Die bisher aus der Literatur bekannten biologischen und pathophysiologischen Erkenntnisse bei der experimentellen

⁺ Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser. 299 (1965)

Schistosoma mansoni-Infektion der Mastomys natalensis sind noch sehr lückenhaft. Es erschien daher zweckmäßig, entsprechende Untersuchungen durchzuführen, wobei im Rahmen dieser Arbeit mit Hilfe von Enzymaktivitätsbestimmungen im Serum des Nagers den Zusammenhängen zwischen pathologischen Veränderungen der Leber und chemotherapeutisch unbeeinflussten bzw. mit Hycanthone-methansulfonat behandelten Schistosoma mansoni-Infektionen Beachtung geschenkt werden sollte.

Weiterhin sollten die schistosomicide Wirksamkeit von Hycanthone-methansulfonat und die Eignung der Mastomys natalensis als Modellendwirt für die Schistosoma mansoni-Infektion einer ergänzenden Prüfung unterzogen werden.

II. LITERATURÜBERSICHT

A) Mastomys natalensis als Endwirt für Schistosoma mansoni

Die "multimammate rat" (Mastomys natalensis) hat sich in den letzten Jahren in verschiedenen Untersuchungen als guter Modellendwirt für Schistosomeninfektionen erwiesen. Am Anfang dieser Entwicklung wurden natürliche, mit S. mansoni var. rodentorum infizierte, Mastomys im Belgisch Congo festgestellt (SCHWETZ, 1955). Ebenfalls bei Wildfängen im östlichen Transval fanden PITCHFORD (1959) und PITCHFORD und VISSER (1962) bei 48 M. natalensis 11 (22,9%) Tiere mit Schistosomen befallen. Die Nager waren bis auf eine Ausnahme jeweils nur mit einer Species Schistosomen, entweder mit S. mansoni oder S. matthei infiziert, wobei die erstgenannte Art überwog.

Die erste experimentelle Infektion der M. natalensis mit S. mansoni nahm SCHWETZ (1955) vor, der ab dem 53. Tag post infektionem bei einer "albinoiden" Mastomys Eier im Kot feststellte. Er wies bereits auf die Möglichkeit hin, diesen Nager als experimentellen Endwirt für S. mansoni zu verwenden.

LURIE und DE MEILLON (1956) infizierten im Vergleich zu Affen M. natalensis intraperitoneal mit 150 Cercarien von S. mansoni (ägyptischer und südafrikanischer Stamm). Sie beurteilten auf Grund ihrer Ergebnisse diesen Nager als ein ausgezeichnetes Laboratoriumstier für die experimentelle Bilharziosenforschung. Diese Ansicht wurde auch durch Untersuchungen von SMITHERS und TERRY (1965) bestätigt, die erstmals bei einem breiteren Spektrum von Versuchstieren die Infektionserfolge der S. mansoni-Infektion (Puerto-Rico-Stamm) den entsprechenden experimentell infizierten Mastomys gegenüberstellten. Dabei konnten bei Mastomys 45,4%, bei Mäusen 39,2%, bei Ratten 11,4% und bei Rhesusaffen 49,1% der zur Infektion verwendeten

Cercarien als adulte Parasiten wiedergefunden werden.

Zu ähnlich guten Ergebnissen kamen LÄMMLER, ZAHNER und TEXDORF (1968), die im Rahmen einer weitgespannten Untersuchung über die Verwendungsmöglichkeit der M. natalensis als Endwirt für zahlreiche Helminthen, auch im Vergleich zu Albinomäusen und Goldhamstern, die M. natalensis mit S. mansoni (50 und 100 Cercarien subcutan; Liberia-Stamm) erfolgreich infizieren konnten. Dabei wurden bei der Mastomys in 5 untersuchten Gruppen Ansitzraten zwischen 16,5 und 45,4% gefunden, wobei bis auf eine Ausnahme in allen Versuchsgruppen die Infektionserfolge bei der Mastomys besser waren als bei Mäusen und Goldhamstern. Stets wurden bei allen Versuchsgruppen mehr männliche als weibliche Parasiten gefunden, so daß sich bei M. natalensis als Weibchen-Männchen-Verhältnis ein Quotient von 0,40 ergab. In der Pfortader und in den Mesenterialvenen waren immer mehr Parasiten als in der Leber lokalisiert. Der Beginn der Eiausscheidung lag bei den mit 100 Cercarien sc. infizierten Mastomys bei 41 - 42 Tage post infectionem. Im Falle der mit 50 Cercarien sc. infizierten Tiere war eine sehr unregelmäßige Eiausscheidung zu beobachten, wobei die ersten Eier erst 52 Tage p.i. im Kot gefunden werden konnten (TEXDORF, 1967). Mit den aus der Darmwand und aus dem Kot der Mastomys gewonnenen Eiern konnten wiederum erfolgreich Schnecken der Art Biomphalaria glabrata infiziert werden.

Weiterhin wurde die Möglichkeit einer experimentellen Infektion der M. natalensis mit S. mansoni über den Einfluß einer schweren Bilharziose auf das Auftreten von spontanen Carzinomen der Magendrösen und der Leber genutzt, die bei dem von den Autoren gehaltenen Mastomys-Stamm gehäuft vorkamen. CHEEVER (1965) führte experimentelle S. mansoni-Infektionen neben anderen Laboratoriumstieren auch an der Mastomys zu Untersuchungen der Portalvenenhypertension durch und v. LICHTENBERG, SMITH und CHEEVER (1966) beschrieben das HÖPPLI-Phänomen an mit demselben Parasiten infizierten M. natalensis.

Aufbauend auf den Ergebnissen vergleichender experimenteller Infektionen wurden von LÄMMLER und PETRANYI (1970, 1971) umfangreiche chemotherapeutische Untersuchungen durchgeführt, wobei neben Hycanthone-base und Hycanthone-methan-sulfonat noch 12 weitere Substanzen auf ihre schistosomicide Wirkung an mit S. mansoni infizierten M. natalensis geprüft wurden. Einzelheiten dieser Vergleichsversuche werden im folgenden Kapitel besprochen. Auch hier wurden bei den mit 100 ± 20 Cercarien (Liberia-Stamm) infizierten Nagern sehr gute Infektionserfolge mit durchschnittlich 50,8 Parasiten pro Tier bei den unbehandelten Kontrolltieren ermittelt. Bei allen infizierten, unbehandelten Mastomys wurden adulte Parasiten gefunden, wobei die meisten Tiere (48,9%) einen Befall zwischen 40 und 59 Würmern aufwiesen (PETRANYI, 1969). Die Anzahl der Schistosomeneier am Tage der Sektion (90 Tg. p.i.) betrug durchschnittlich 98 Eier pro Gramm Kot. Die Einzelwerte der Eiausscheidung schwankten stark bei den einzelnen Kontrollgruppen und variierten zwischen 25 und 200 Eiern pro Gramm Kot.

B) Zur schistosomiciden Wirkung von Hycanthone

Mit der Synthese einer Reihe von Xanthonen und Thioxanthonen in den dreißiger Jahren (MAUSS, 1948) und der darauf folgenden erfolgreichen Prüfung einiger Substanzen der sogenannten MIRACIL-Serie durch KIKUTH und GÖNNERT (1948) an experimentell mit Schistosoma mansoni infizierten Mäusen und Affen wurden die Voraussetzungen für die Einführung von MIRACIL D[®] als Bilharziosemittel in die ärztliche Praxis geschaffen und damit der Grundstein für weitere Forschungsarbeiten und die Entwicklung von Hycanthone und seiner Derivate gelegt.

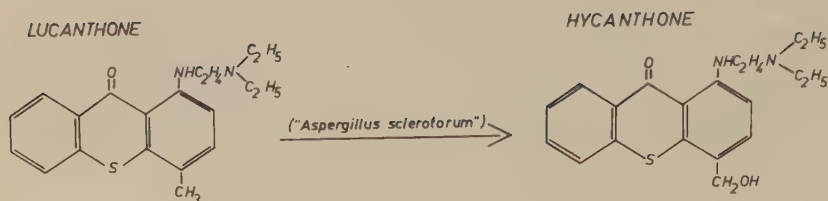


Abbildung 1: Strukturformel von Lucanthone und Hycanthone
(aus BERBERIAN et al., 1967 b)

Nachdem STRUFE (1963) festgestellt hatte, daß MIRACIL D (Lucanthone hydrochlorid) metabolischen Umwandlungen in verschiedenen Arten von Versuchstieren sowie beim Menschen unterworfen ist und deren Endprodukte im Urin der verschiedenen Species nachgewiesen werden konnten, wurde die Vermutung bestätigt, daß die schistosomicide Wirksamkeit von MIRACIL D von dem Vermögen der jeweiligen Species abhängig ist, eine 4-methyl-Gruppe in Parastellung zur Alkylaminoseitenkette des Lucanthones zu hydroxylieren (zit. aus BERBERIAN et al., 1969).

Diese Ansicht wurde durch die Darstellung von Hycanthone gefestigt. Mit Hilfe von Aspergillus sclerotorum wurde von ROSI et al. (1965, 1967) die Umwandlung von Lucanthone in eine Mischung neuer Substanzen vollzogen. Das Hauptumwandlungsprodukt war das 4-hydroxymethyl-Derivat von Lucanthone, das Hycanthone, welches sich als dessen wichtigster, biologisch aktiver Metabolit herausstellte. Dies zeigte sich in der hohen schistosomiciden Wirksamkeit von Hycanthone bei experimentellen Infektionen mit S. mansoni insbesondere bei Goldhamstern

(ROSI et. al, 1965), wobei im Falle der oralen Applikation der Substanz über 5 Tage eine ED_{50} von 0,78 mg/kg Kgw. ermittelt werden konnte. Intraperitoneal in einer einzigen Dosis verabreicht lag die ED_{50} von Hycanthone bei 0,8 mg/kg Kgw.

Nähere, chemische, physikalische und biologische Untersuchungen (ROSI et al., 1967) stützten schließlich die Aussage, daß Hycanthone der wirksame Metabolit von Lucanthone ist. Dies wurde durch die Arbeiten von BERBERIAN et al. (1967 a, b, 1969) bewiesen. Hycanthone erwies sich als eine hoch wirksame, schistosomicide Substanz, gleichgültig ob sie per os, sc. im. ip oder iv. appliziert wurde. Die Verbindung war am effektivsten, wenn sie in Form eines löslichen Salzes (z.B. Hycanthone-sulfamat) intravenös injiziert wurde. Bei subcutaner Applikation entstanden an der Injektionsstelle Nekrosen. BERBERIAN et al. (1967 a) prüften vergleichend die orale und parenterale Wirksamkeit von Hycanthone und Lucanthone an experimentell mit S. mansoni infizierten Albinomäusen und Goldhamstern. Dabei war Hycanthone-base (oral) bei Mäusen 3,3 mal und bei Hamstern 8,9 mal wirksamer als Lucanthone-HCl. Bei parenteralen Applikation in einer einzigen Dosis zeigte sich Lucanthone selbst in der höchst tolerierten Dosis ohne Wirkung, während Hycanthone-base oder -sulfamat ähnlich gut wirksam waren wie bei oraler Gabe, wobei durch Änderung des Lösungsmittels oder der Trägersubstanz des Medikamentes mäßig voneinander abweichende Ergebnisse beobachtet werden konnten.

In weiteren Untersuchungen von BERBERIAN et al. (1967 b) wurden die durch Inkubation von Lucanthone und Hycanthone mit menschlichen Lebermikrosomen erhaltenen Metaboliten auf ihre schistosomicide Wirksamkeit geprüft. Auch hier war Hycanthone der höchst wirksame Metabolit von Lucanthone, wobei sich eine einmalige parenterale Dosis als ebenso wirksam erwies wie eine 5-tägige orale Verabreichung der Substanz. Die übrigen Metaboliten zeigten alle eine geringere schistosomicide Wirksam-

keit als die Ausgangssubstanzen.

BERBERIAN et al. (1969) testeten schließlich eine Reihe von Xanthonen und 4-methyl-3-chloranilinen sowie deren Hydroxymethyl-Analogue gegen S. mansoni. Dabei wurde gezeigt, daß Hydroxylierung der wesentlichen Methyl-Gruppe in Parastellung eine 1 - 6-fache Wirkungserhöhung bei Mäusen und eine 2 - 33-fache bei Hamstern zur Folge hatte. Sechs der geprüften Verbindungen waren zwar wirksamer als Hycanthone bei Mäusen, jedoch nicht mehr als dieses Medikament bei Hamstern.

Weitere experimentelle Untersuchungen mit Hycanthone nahmen PELLEGRINO, KATZ und SCHERER (1967) vor, wobei "Oogram"-studien (PELLEGRINO und FARIA, 1965) an S. mansoni infizierten Baby-Mäusen (2-6 Tage alt) im Vergleich zu infizierten adulten Nagern durchgeführt wurden. In beiden Untersuchungen erwies sich Hycanthone-base oder eines der Salze von Hycanthone als sehr gut wirksam.

Klinische Untersuchungen mit Hycanthone in verschiedenen Formen ergaben insgesamt eine sehr befriedigende schistosomicide Wirkung. Im einzelnen prüften KATZ et al. (1968) bei 52 Patienten mit aktiver S. mansoni-Infektion die Wirksamkeit von Hycanthone-base (2 und 3 mg/kg p.o. zweimal täglich 5 Tage lang) und beobachteten die auftretenden, unerwünschten Nebenwirkungen, Veränderungen des Blutbildes, der Leberfunktion, des Urinstatus und des Elektrokardiogrammes. Der Prozentsatz der Patienten, die nach Stuhluntersuchung oder Rektalbiopsie als geheilt betrachtet werden konnten, betrug 83,3 und 80,0% bei einer Dosierung von 2 bzw. 3 mg/kg Kgw. Wie andere Thioxanthon-Derivate wirkte Hycanthone relativ langsam, da eine Unterbrechung der Eiablage erst ab der 2. Woche nach Beginn der Therapie zu sehen war. Nebenerscheinungen waren außer solchen von Seiten des Gastrointestinaltraktes wenig bedeutungsvoll. Eine gewisse Toxizität wurde nicht ausgeschlossen, da in 4 von 26 Fällen eine Albuminurie und

ein erheblicher Anstieg der Transaminasenaktivität (GPT und GOT) im Serum bei 2 von 20 Fällen sowie Veränderungen im Elektrokardiogramm in 13 von 23 Fällen nachzuweisen waren. Letztere Veränderungen, die sich aber als reversibel erwiesen, wurden gehäuft auch von SALGADO et al. (1968) und FIGUEREIRO et al. (1968) beobachtet.

Weiterhin wurde von KATZ, PELLEGRINO und OLIVEIRA (1969) auch die Wirksamkeit von Hycanthone in Form der beiden gut wasserlöslichen Salze Hyc.-sulfamat und -methansulfonat durch parenterale Applikation (im.) bei 203 brasilianischen Patienten mit aktiver Mansonii-Schistosomiasis geprüft. Im Falle der intramuskulären Injektion war keine Unterbrechung der Behandlung infolge auftretender unerwünschter Nebenerscheinungen nötig, wie dies bei der oralen Applikation von Hycanthone-base (Tabletten mit dünndarmlöslichem Überzug) bei einigen Patienten geschehen mußte. Am wirksamsten erwies sich die einmalige intramuskuläre Injektion von Hycanthone-methansulfonat (2 - 3 mg/kg), wobei kaum bemerkenswerte Nebenwirkungen auftraten und der curative Erfolg über 90% lag.

Ebenfalls bescheinigten FIGUEIREDO et al. (1968) dem Medikament eine hohe schistosomicide Wirksamkeit. Sie konnten allerdings einen gewissen Grad der Lebertoxizität auf Grund ihrer Serumaktivitätsbestimmungen von Transaminasen nicht ausschließen, wobei sie bei zahlreichen Patienten nach der Behandlung hohe Werte und einen Fall entwickelter Gelbsucht beobachteten.

Daß Hycanthone auch eine gute therapeutische Wirkung bei menschlichen Schistosoma haematobium - Infektionen besitzt, zeigten CLARKE, BLAIR und WEBER (1969) durch Behandlung von 97 Patienten in Rhodesien, die mit S. mansonii oder S. haematobium oder beiden infiziert waren. Sie ermittelten eine hoch befriedigende Heilungsrate bei beiden Arten von Infektionen und betrachteten die Toxizität von Hycanthone als geringfügig.

Als Applikationsart der Wahl erwies sich eine einmalige intramuskuläre Behandlung mit Hycanthone-sulfamat oder -methan-sulfonat, da diese einzelne Dosis ebenso wirksam war wie eine 3 - 5-tägige orale Therapie (s. auch KATZ et al., 1969) mit Hycanthone-base. Ebenso wie FIGUEIREDO et al. (1968) schlossen sie aus ihren Untersuchungen, daß Hycanthone ein Medikament ist, das umfassend in der Massen-Chemotherapie und der Kontrolle von S. mansoni- und S. haematobium-Infektionen eingesetzt werden sollte, wie sie auch von MOUSA et al. (1970) bei 1000 ägyptischen Schulkindern, die mit S. haematobium infiziert waren, durchgeführt wurde.

Ferner wurden in Verbindung mit dem chemotherapeutischen Einsatz von Hycanthone von LAWRENCE und Mc KENZIE (1970) Untersuchungen an mit Schistosoma matthei experimentell infizierten Schafen vorgenommen, wobei sich die Substanz bei einmaliger intramuskulärer Applikation von 6 mg/kg Kgw. als hoch wirksam erwies. Allerdings traten örtliche intramuskuläre Nekrosen im Bereich der Injektionsstelle auf.

Weiterhin beobachteten YARINSKI und FREELE (1970) eine gute molluscicide Wirkung von Hycanthone und einen Einfluß der Substanz auf die Entwicklung von S. mansoni im Zwischenwirt Biomphalaria glabrata. ROGERS und BUEDING (1970) beschäftigten sich in ihren Untersuchungen mit biochemischen und biologischen Einflüssen einer einmaligen Hycanthone-Behandlung (im.) auf S. mansoni in Mäusen und Hamstern.

In einer Arbeit von KHAYYAL, GIRGIS und HENRY (1969) wurde an mit S. mansoni experimentell infizierten Goldhamstern gefunden, daß die schistosomicide Wirkung von Hycanthone, des wirksamen Metaboliten von Lucanthone, ebenso zeitlich verzögert wie bei Lucanthone eintritt. Erst eine Woche nach einer einmaligen Behandlung mit 250 mg/kg Kgw. waren 80% der Parasiten, deren Bewegungen träge und von denen die weiblichen Würmer größtenteils depigmentiert waren, in die Leber eingeschwemmt. Zu dieser Zeit war es

schwierig zwischen lebenden und toten Parasiten zu unterscheiden. Am Ende der 2. Woche nach der Therapie wurden praktisch alle Schistosomen tot in der Leber gefunden.

Die unterschiedliche Wirksamkeit von Hycanthone auf die Geschlechter der Schistosomen wurde in Arbeiten von LEE und CHEEVER (1970) und LÄMMLER und PETRANYI (1970, 1971) herausgestellt. So war bei den Untersuchungen von LEE und CHEEVER an experimentell mit S. mansoni (Puerto-Rico-Stamm) infizierten Albinomäusen die LD₅₀ für weibliche Parasiten annähernd dreimal höher als die für männliche Schistosomen. Ähnliche Resultate ergaben sich aus Versuchen mit Parasitenstämmen von St. Lucia, Brasilien und Liberia. Bei einer unisexuellen Infektion mit weiblichen Cercarien überlebten 100% der Würmer die Behandlung mit 30 mg/kg Kgw. Hycanthone (die gleiche Dosis stellte für die männlichen Parasiten etwa die LD₇₀₋₉₀ dar), und reiften rasch zu "geschlechtsreif erscheinenden" Weibchen nach einer Superinfektion mit männlichen Cercarien heran.

Weiterhin wurden bei Untersuchungen von LÄMMLER und PETRANYI (1970, 1971) an experimentell mit S. mansoni (Liberia-Stamm) infizierten M. natalensis ermittelt, daß bei niedriger Dosis von Hycanthone-methansulfonat eine größere Anzahl von weiblichen Parasiten abgetötet wurde. Im höheren Dosisbereich reagierten aber die männlichen Schistosomen weitaus empfindlicher als die weiblichen.

Die verschiedene Empfindlichkeit der Geschlechter erklärt sich mit aus der unterschiedlichen Aufnahme des Medikamentes in männlichen und weiblichen Parasiten, wie es aus Untersuchungen von YARINSKY, HERNANDEZ und DENNIS (1970 b) hervorgeht, die Tritium markiertes Hycanthone-menthansulfonat (80 mg/kg) experimentell mit S. mansoni infizierten Mäusen injizierten und die Konzentrationsverhältnisse im Blut und in den männlichen und weiblichen Trematoden verfolgten. Nach 2 - 6 Stunden, als die Blutkonzentration am Absinken war, wurde die größte

Anreicherung des Medikamentes in den weiblichen Wurmern festgestellt, wobei die Konzentration 5 mal höher als in den männlichen Schistosomen war. Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, daß wahrscheinlich die Möglichkeit der Würmer, diese schistosomicide Substanz zu konzentrieren, ein mitbeteiligter Faktor für die Wirksamkeit des Medikamentes ist.

Eine Voraussetzung für die Anfertigung der vorliegenden Arbeit waren die Untersuchungen von LÄMMLER und PETRANYI (1970, 1971), die die schistosomicide Wirkung von Hycanthone-base (oral) bei experimentall infizierten M. natalensis als etwas besser fanden als die von Lucanthone-hydrochlorid in ähnlicher Dosierung. Dagegen erwies sich Hycanthone-methansulfonat als 5 - 6 mal wirksamer. Mit täglichen Dosen von 8 mg/kg Kgw. sucutan in fünf aufeinanderfolgenden Tagen wurde im Vergleich zu den Kontrollen eine 96,9%ige Reduktion der Parasiten erreicht.

C) Enzymologische Grundlagen des Übertritts von zellständigen Enzymen in das Plasma

Zum Verständnis der physiologischen und pathophysiologischen Vorgänge, die beim Übertritt von zellständigen Enzymen in den extrazellulären Raum eine Rolle spielen, ist es notwendig, kurz aus der sehr umfangreichen Literatur und den dort behandelten Fragenkomplexen einige Grundlagen darzustellen.

1. Biochemische Natur der Enzyme

Enzyme stellen eine biologisch besonders wichtige Gruppe von Proteinen dar, die Katalysatoren von biochemischen Reaktionen in der lebenden Zelle sind. Sie greifen in diese Reaktionen ein, indem sie deren Geschwindigkeit und Richtung bestimmen und die Substrate, ihre Reaktionspartner, umsetzen, ohne ihre eigene Menge zu verändern oder selbst im Endprodukt

zu erscheinen. Wesentlich für die Enzymwirkung ist immer die Natur des Proteins, des Apoenzyms, in dem die Substratspezifität und in vielen Fällen auch die Wirkungsspezifität lokalisiert sind. Viele Enzyme besitzen noch eine an der Fermentreaktion beteiligte prosthetische Gruppe, die mit dem Enzymprotein "mehr oder weniger fest verbunden" ist (LEUTHARDT, 1963) und als Coenzym bezeichnet wird. Ein und dasselbe Coenzym kann je nach der Spezifität des Proteins, mit dem es verbunden ist, mit verschiedenen Substraten reagieren. (vergl. BODANSKY, 1959; KARLSON, 1962; LEUTHARDT, 1963; LANG, HELGER und HENNRICH, 1966)

2. Einteilung der Enzyme

Um die Ursache von Enzymaktivitätsveränderungen im Serum oder Plasma festzustellen, muß man sich über die Organherkunft, die intrazelluläre Lokalisation und die Funktion der Fermente Klarheit verschaffen. Nach einem Vorschlag von BÜCHER und BAUM (1958) wurden deshalb die im Blutplasma bzw. -serum anzutreffenden Enzyme nach Funktion und Herkunft folgendermaßen eingeteilt:

1. Plasmaspezifische Enzyme
2. Sekretenzyme
3. Zellenenzyme
 - a) Hauptkettenenzyme
 - b) organspezifische Enzyme

Die plasmaspezifischen Enzyme, wie z.B. die Cholinesterase und die verschiedenen Gerinnungsenzyme und -faktoren werden aktiv in das Plasma sezerniert. Dementsprechend muß bei einer Schädigung der Herkunftsorgane ihre Aktivität abnehmen.

Die plasmaunspezifischen Enzyme, die Sekret- und Zellenzyme, sind im Blutplasma wirkungslos, da ihnen dort ihre Coenzyme und meist auch ihre Substrate fehlen.

Von den beiden Fermentgruppen werden die Sekretenzyme aus Zellen mit spezifischer Leistung sezerniert und wirken außerhalb ihres Bildungsortes, wie z.B. die Verdauungsenzyme Pepsinogen oder Pankreas- α -Amylase.

Bei den Zellenzymen stellen die als Hauptkettenenzyme bezeichneten ubiquitären Fermente, wie z.B. Enzyme der Glykolyse (LDH, GOT, GPT u.a.), die die Hauptreaktionen des intermediären Stoffwechsels katalysieren, eine eigene Untergruppe dar.

Darüber hinaus aber ist der Enzymbesatz in den einzelnen Organen entsprechend ihrer Funktion sowohl qualitativ als auch quantitativ unterschiedlich. Es treten organspezifische Fermente auf, die nur in bestimmten Organen aufzufinden oder nur dort in wesentlichen Konzentrationen nachzuweisen sind. Sie sind Träger bestimmter Organleistungen, wie z.B. SDH und GLDH, die Enzyme des Harnstoffzyklus der Leber, die CPK der quergestreiften Muskulatur oder die alkalische Phosphatase der Knochen (vergl. GERLACH, 1966; HESS, 1966; SCHMIDT und SCHMIDT, 1964, 1969; BERGMAYER, 1970)

3. Mechanismen des Übertrittes von zellständigen Enzymen in das Plasma

In der vorliegenden Arbeit beschränkten sich die Untersuchungen auf Aktivitätsbestimmungen von Zellenzymen. Von dieser Fermentgruppe ist entsprechend der obigen Aussage bekannt, daß sie intrazellulär in wesentlich höheren Konzentrationen vorliegt, als im Plasma bzw. Serum (vergl. AEBI und RICHTERICH, 1963; HESS, 1966; SCHMIDT und SCHMIDT, 1969; BERGMAYER, 1970). So ist z.B. beim Menschen der Konzentrationsunterschied zwischen Leberzellen und Serum bei der GOT ca. 10 000 : 1 (SCHMIDT und SCHMIDT, 1964). Um solche Verteilungsunterschiede aufrecht zu erhalten, ist die funktionelle und morphologische Unversehrtheit der Zellmembran die Voraussetzung. Wird bei-

spielsweise die Energieversorgung der Zelle gestört, führt dies zu einem Enzymverlust, da die Zelle ihre komplizierte Membran nicht funktionstüchtig erhalten kann (vergl. GÖGGELE, 1958; GERLACH, 1966; SCHMIDT und SCHMIDT, 1960, 1964, 1969).

Die Permeabilitätssteigerung der Zellmembran als Ursache für den Austritt von Zellenzymen und für die Erhöhung der Enzymaktivität im Blutserum von Kranken wurde von HAUSS, GERLACH und SCHURMEYER (1958) bearbeitet und als ein "pathophysiologisches Grundphänomen" von GERLACH, (1966) beschrieben, mit dem die Zelle auf heterogene Reize reagiert. Dabei wird die Schädigung eines Organs durch die Enzymaktivitätsbestimmung im Serum meist schon vor einer sichtbaren morphologischen Veränderung erkennbar. (vergl. AEBI und RICHTERICH, 1963; EISENBURG, 1968)

Tierexperimentelle Untersuchungen mit induzierten Schädigungen durch Tetrachlorkohlenstoff (BRUNS und NEUHAUS, 1955; LETTOW, 1960; van VLEET und ALBERTS, 1968), Viren (FRIEND, WROBLEWSKI und LA DUE, 1955) oder durch Gefäßligatur (NYDICK, WROBLEWSKI und LA DUE, 1955) ergaben gute Korrelationen zwischen Höhe des Anstieges von Enzymaktivitäten zur Dosis eines Toxins, der Konzentration und Virulenz eines überimpften Virus oder der Größe des Versorgungsgebietes eines unterbundenen Gefäßes. Auch bei zahlreichen klinischen Studien zeigte sich Übereinstimmung zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Ausmaß der Enzymaktivitätsveränderungen im Serum (vergl. WROBLEWSKI, JERVIS, LA DUE, 1956 a; LINDE, 1958; SCHMIDT und SCHMIDT, 1969, 1970).

Da gerade die Hauptkettenenzyme ubiquitär vorkommen, können nun durch Vergleich mit den bekannten Normalwerten der Aktivität von Serumenzymen unter physiologischen Verhältnissen, durch Messung der Aktivitäten von organspezifischen Fermenten, Enzym-Mustern (Gruppe von funktionell zusammengehörigen Enzymen verschiedener Substratspezifität; vergl. HESS 1966) oder durch Bestimmung von Isoenzymen, Rückschlüsse auf

Ort und Ausmaß der Schädigung gezogen werden (vergl. GERLACH, 1966; SCHMIDT und SCHMIDT, 1964, 1969; EISENBURG, 1968)

Allerdings führen Aktivitätsbestimmungen im Serum nicht selten auf Grund komplexer Ursachen zu einem verzerrten Abbild von Organenzymmustern. Unter anderem sind dafür die unterschiedliche Lokalisation der Enzyme in der Zelle (zytoplasmatisch, mitochondrial oder beides), das unterschiedliche Molekulargewicht, gleichzeitige Erkrankungen mehrerer Organe, Dauer und Intensität der Schädigung sowie die unterschiedliche Eliminationsgeschwindigkeit verantwortlich (vergl. SCHMIDT und SCHMIDT, 1964; GERLACH, 1966; EISENBURG, 1968)

Weiterhin sind bei der Beurteilung einer Aktivitätserhöhung von Fermenten noch eine Reihe anderer Kriterien zu berücksichtigen. Z.B. erhöht sich bei körperlicher Belastung wie angestrenzter Muskelarbeit, der Enzymspiegel im Serum CORNELIUS, BURNHAM und HILL, 1963; OTTO, SCHMIDT und SCHMIDT, 1964; vergl. SCHMIDT und SCHMIDT, 1964; ULRICH, 1966) oder es ist eine Erhöhung der Transaminasenaktivität nach Hungern zu beobachten (NEUMANN und MADEROVA, 1960). Eine Beurteilung der Befunde muß daher kritisch sein und kann nur unter Beachtung der pathophysiologischen und physiologischen Mechanismen der Enzymausschüttung in den extrazellulären Raum erfolgen.

Speziell bei der Leberdiagnostik teilen verschiedene Autoren die Enzyme noch nach pathophysiologischen bzw. diagnostischen Gesichtspunkten ein. RICHTERICH (1963) und EISENBURG (1968) verwenden als Hauptgruppen

1. Exkretionsenzyme
2. Indikatorenenzyme { cytoplasmatisch
mitochondrial
3. Sekretionsenzyme

Entsprechend der Größe des Organs und seiner reichhaltigen Enzymausstattung können bei bekannter Organverteilung besonders gut diagnostisch und differentialdiagnostisch viele pathologische Prozesse abgegrenzt werden (vergl. RICHTERICH, 1963; KREUTZ, 1966; EISENBURG, 1968).

D) Enzyme im Serum und ihre diagnostische Bedeutung

In der Humanmedizin werden Aktivitätsbestimmungen einzelner Serumenzyme seit ungefähr 60 Jahren diagnostisch verwendet. So führte bereits WOHLGEMUT (1908) die Bestimmung der Blutdiastase als Methode der Pankreasdiagnostik in die Klinik ein. Jedoch erst durch die bahnbrechende Entwicklung des optischen Tests von WARBURG und Mitarbeitern (1935, 1936), mit dessen Hilfe eine unkomplizierte und genaue Bestimmung der Enzymaktivitäten möglich war, sowie nach der Mitteilung von LA DUE, WROBLEWSKI und KARMEN (1954), daß die Serumaktivität der Glutamatoxalacetat-Transaminase bei Myocardinfarkten erhöht ist, erlangte die diagnostische Enzymologie immer größere Bedeutung. In den darauffolgenden Jahren wurden immer mehr Enzyme als diagnostisch verwertbar erkannt, und eine Flut von kaum mehr zu übersehender Literatur stellte deutlich die hervorragende Stellung der Fermente in diagnostischer sowie differentialdiagnostischer Hinsicht in vielen Bereichen der Medizin heraus.

Entsprechend der Thematik der Arbeit soll nur auf diejenigen Enzyme eingegangen werden, deren Serumaktivitäten im Rahmen dieser Untersuchungen bestimmt wurden.

Auch kann nur mit entsprechender Vorsicht auf beobachtete Veränderungen bei anderen Species eingegangen werden, da über die Verteilung der Aktivitäten von Enzymen in Organen und Serum bzw. Plasma für Mastomys natalensis nichts bekannt ist und die bei den Nagern vorliegenden Ergebnisse als noch unvollständig bezeichnet werden müssen. Darüber hinaus sind Analogieschlüsse gefährlich, da die Organverteilung bei ver-

schiedenen Species beträchtlich variieren kann (SCHMIDT und SCHMIDT, 1964). Zum Beispiel fand GERLACH (1957, 1959) eine ganz andere Organverteilung beim Menschen als bei der Ratte, und ebenso kann die Organverteilung bei der Mastomys ganz verschieden von der bei vergleichbaren Nagern sein.

Die Verhältnisse in Bezug auf Organverteilung und Normalbereichen sind inzwischen beim Menschen weitgehend geklärt. Entsprechend der großen pathogenen Bedeutung von Schistosoma mansoni-Infektionen im humanmedizinischen Bereich, werden daher auch bei der Besprechung der einzelnen Enzyme hauptsächlich die in der Humanmedizin gemachten Beobachtungen berücksichtigt.

1. Transaminasen

a) Glutamatpyruvat- und Glutamatoxalacetat-Transaminase (GPT und GOT)

Von den verschiedenen Transaminasen des menschlichen Organismus sind bisher die GPT und GOT genauer untersucht worden. Die GPT ist fast ausschließlich in der Leber lokalisiert. Skelett- und Herzmuskulatur sowie die Niere enthalten vergleichsweise nur wenig Aktivität dieses Enzyms, wohingegen die GOT-Aktivität im Herzmuskel nur geringfügig niedriger als in der Leber ist. Auch im Skelettmuskel sind noch fast $\frac{2}{3}$ der in der Leber gefundenen GOT-Aktivität vorhanden. Beide Transaminasen sind in allen bisher untersuchten menschlichen Geweben nachgewiesen, so auch in den Erythrozyten (vergl. SCHMIDT und SCHMIDT, 1969; BERGMAYER, 1970).

Während die GPT nur im Cytoplasma lokalisiert ist, befindet sich die GOT zu 40% in den Mitochondrien und zu 60% im Cytoplasma. Bei beiden Transaminasen ist als obere Grenze des Normalbereiches der Serumaktivität beim Menschen 12 mU/ml festgestellt worden. Die Halbwertszeit für GPT liegt zwischen 63 - 88 Stunden, die der GOT zwischen 48 - 58 Stunden

(vergl. SCHMIDT und SCHMIDT, 1969). In Untersuchungen jüngerer Datums wird für GPT eine Halbwertszeit von 47 ± 10 Stunden und für GOT von 17 ± 5 Stunden angegeben (BÄR und OHLENDORF, 1970). Durch Lagerung bei -20°C nimmt die Aktivität von GOT innerhalb von 14 Tagen um 10 - 15%, von GPT um ca. 10% ab (vergl. BERGMAYER, 1970).

Während die Aktivitätsbestimmung der Serum-GOT vorzugsweise in Verbindung mit anderen geeigneten Enzymen zur Diagnose von Herz- und Skelettmuskulaturerkrankungen herangezogen wird (vergl. LA DUE, WROBLEWSKI und KARMEN, 1954, 1955; DUBACH, 1957; LINDE, 1958; SCHMIDT und SCHMIDT, 1964, 1969), ist bei Hepatopathien die Aktivität beider Transaminasen diagnostisch wertvoll, besonders wegen des charakteristischen Verhaltens dieser Enzyme zueinander bei verschiedenen Lebererkrankungen. (vergl. WROBLEWSKI und LA DUE, 1955, 1956b; MOLANDER, SHEPPARD und PAYNE, 1957; LINDE, 1958; BOECKER und HEINRICH, 1960; KREUTZ, 1966; EISENBURG, 1968; SCHMIDT und SCHMIDT, 1964, 1969, 1970).

2. Dehydrogenasen

a) Sorbit-Dehydrogenase (SDH)

Beim Menschen findet sich nur eine sehr geringe SDH-Aktivität (Normalwerte unter $0,4 \text{ mu/ml}$) dieses vorwiegend in der Leber lokalisierten Enzyms (vergl. SCHMIDT und SCHMIDT, 1969). Nach GERLACH (1957, 1959) ergibt sich die Organverteilung in folgender Reihenfolge: Leber, Prostata und Niere (nur ca. $\frac{1}{4}$ der in der Leber gefundenen Aktivität), Milz, Herz- und Skelettmuskel (nur ca. 4-8% der in der Leber gefundenen Aktivität). Die Erythrozyten enthalten praktisch keine SDH. Deswegen können bei ihrer Bestimmung hämolytische Verunreinigungen außer acht gelassen werden (vergl. EISENBURG, 1968; BERGMAYER, 1970).

Auf Grund der Leberspezifität gewinnt die Bestimmung dieses Enzyms vor allem dann Bedeutung, wenn bei gleichzeitiger Erkrankung mehrerer Organe Information über die graduelle Mitbeteiligung der Leber erhalten werden soll (vergl. EISENBURG, 1968).

b) Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)

Die GLDH ist ein zinkhaltiges Enzym von sehr hohem Molekulargewicht (ca. 1 Million), das sich beim Menschen überwiegend in den Leberzellen findet und dort ausschließlich mitochondrial lokalisiert ist. Daher können bei vermehrtem Auftreten im Serum nicht nur Informationen über den Schädigungsort, also eine Organdiagnose erhalten werden, sondern darüber hinaus auch Rückschlüsse auf den Schweregrad der Zellschädigung gezogen werden (vergl. SCHMIDT und SCHMIDT, 1962; EISENBURG, 1968).

Die Halbwertszeit für GLDH beträgt ca. 65 Stunden, der Aktivitätsverlust durch Lagerung bei +4°C beträgt in 12-16 Tagen ca. 30% und die Grenze des oberen Normalbereiches liegt beim Menschen bei 0,9 mU/ml (vergl. BERGMAYER, 1970).

Die hoch leberspezifische GLDH wird in der Humanmedizin meist bei Hepatopathien zusammen mit der GPT und GOT bestimmt. Sie gewinnt zusammen mit den beiden Transaminasen in Form des Quotienten $GOT + GPT/GLDH$ großen differentialdiagnostischen Wert, worauf besonders SCHMIDT und SCHMIDT (1962, 1969) hingewiesen haben. Dieser Quotient ist vor allem für die Erkennung der verschiedenen Ikterusformen wesentlich. Aber auch bei der Prognose und Verlaufbeurteilung von akuten Hepatitiden ist die Bestimmung der GLDH neben der der Transaminasen von großer Bedeutung zur Abklärung und Sicherstellung der Diagnose. (vergl. KREUTZ, 1966; EISENBURG, 1968; SCHMIDT und SCHMIDT, 1969; BERGMAYER, 1970).

c) Lactat-Dehydrogenase (LDH)

Die LDH ist als reines Zytoplasmaenzym zwar sehr beweglich, jedoch unspezifisch, da der "Leber"-Anteil an der LDH-Gesamtfraktion normalerweise sehr gering ist. (vergl. EISENBURG, 1968). Die Organverteilung der LDH beim Menschen wird nach SCHMIDT und SCHMIDT (1960, 1964, 1969) wie folgt angegeben: Skelettmuskel (147 U/g), Leber (145 U/g), Herz 124 U/g), Niere (106 U/g), Lymphknoten (83 U/g), Pankreas (50 U/g), Erythrozyten (36 U/g) und Lunge (27 U/g). Die Halbwertszeit des Enzyms beträgt ca. 52 Stunden. Aktivitätsverluste von 10-30% wurden durch Einfrieren schon nach 24 Stunden festgestellt. (vergl. BERGMAYER, 1970)

Die normale Serumaktivität (bis 195 U/ml Serum beim Menschen nach SCHMIDT und SCHMIDT, 1969) stammt aus einer lang-samen Freigabe der verschiedenen Isoenzyme der LDH aus verschiedenen Geweben. Dazu ist zu vermerken, daß die LDH-Gesamtfraktion sich aus mindestens 5 verschiedenen Proteinen bzw. Isoenzymen zusammensetzt, die elektrophoretisch oder chromatographisch voneinander getrennt, bzw. nachgewiesen werden können (vergl. WIELAND & PFLEIDERER, 1957, 1959; WÜST und THUSS, 1960; DUBACH, 1962; COHEN, DJORDJEVICH und JAKOBSEN, 1966; WARBURTON und WADDECAR, 1966; GERLACH, 1966). Hierzu stellte sich heraus, daß die einzelnen LDH-Isoenzyme relativ organspezifisch sind. So ist nach SCHMIDT und SCHMIDT (1969) die LDH - 1 (Halbwertszeit 111 - 60 Stunden, BÄR und OHLENDORF, 1970) und LDH-2 mit einem großen Anteil im Herzmuskel, Erythrozyten und Niere vertreten, während das LDH-Isoenzym-5 (Halbwertszeit 10 ± 2 Stunden; BÄR und OHLENDORF, 1970) in der höchsten Konzentration in der Leber und Skelettmuskulatur zu finden ist.

Die Bedeutung der Aktivitätsbestimmung der LDH-Gesamtfraktion liegt vor allem bei der Diagnosestellung und Verlaufskontrolle von Blutkrankheiten (vergl. SCHMIDT und SCHMIDT, 1969), Myocardinfarkten (vergl. WROBLEWSKI und LA DUE, 1955; AMELUNG und HORN, 1956; KOTINEN und HALONEN, 1962; SCHMIDT

und SCHMIDT, 1969) sowie bei akuten infektiösen und toxischen Hepatopathien (vergl. HSIEH und BLUMENTHAL, 1956; KREUTZ, 1966; EISENBURG, 1968; SCHMIDT und SCHMIDT, 1969).

Da bei chronischen Lebererkrankungen die Veränderungen der LDH-Aktivität relativ gering oder nicht vorhanden sind, hat die Bestimmung dieses Enzyms hier keine praktische Bedeutung (vergl. SCHMIDT und SCHMIDT, 1969).

E) Enzymaktivitätsnachweis im Serum bei Schistosoma mansoni-Infektionen

1. Infektionen beim Menschen

Nachdem im Zusammenhang mit der Schistosomiasis beim Menschen von zahlreichen Autoren Leberfunktionsproben nichtenzymatischer Natur durchgeführt wurden, (BEHRSON und LURIE, 1953; FAYEZ und RAGHEB, 1959, 1960; COUTHINO-ABATH, BARBOSA und AMARAL, 1965; u.a.) auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, nutzten HIGAZI, FAHMY und KADDAH (1960) als erste die diagnostische Möglichkeit der Aktivitätsbestimmung eines Zellenzyms im Serum (GOT). Sie teilten ihre Bilharziose-Patienten in frühe und fortgeschrittene Fälle ein, wobei letztere von Leberzirrhose und Ascites begleitet wurden und verglichen die gefundenen Werte mit von ihnen selbst bei gesunden Ägyptern ermittelten Normalwerten. In den Fällen der fortgeschrittenen Zirrhose mit Ascites lagen die Werte im Normalbereich oder waren nur leicht erhöht, während in den frühen Fällen der Erkrankung die Aktivitäten deutlich erhöht waren. Die Aktivitätsveränderungen waren aber geringer als bei akuten infektiösen Hepatitiden. Sie schlossen aus diesen Ergebnissen, daß eine nicht vorhandene Aktivitätserhöhung der GOT im Serum bei fortgeschrittener Bilharziose nicht bedeutet, daß alle Leberzellen intakt sind, sondern daß kein aktiver Prozeß einer Parenchymnekrose vorliegt. Sie gaben auch zu bedenken, daß bei deutlich erhöhter SGOT-Aktivität größte Vorsicht beim chemotherapeutischen Vorgehen angebracht sein sollte, insbesondere

bei Anwendung von möglicherweise lebertoxischen Substanzgruppen.

Weitere Untersuchungen der Serumaktivität von Transaminasen bei Patienten mit Schistosoma mansoni (ohne Berücksichtigung der Chemotherapie) wurden von MAYRINC und NEVES (1965) an 15 mit der toxämischen Form der Infektion erkrankten Personen vorgenommen, wobei die gefundenen Werte sich im Normalbereich bewegten. KHATTAB et. al. (1967) untersuchten die Aktivitäten der GOT und GPT im Serum und in der Ascites-Flüssigkeit von erkrankten Individuen mit durch Schistosomen verursachter Leber-Milz-Fibrose. Sie fanden im Serum immer höhere Enzymaktivitäten als in der Ascites-Flüssigkeit und bei gesunden Personen. PUCCI und RINALDI (1969a) ermittelten bei S. mansoni und S. haematobium-Infektionen normale oder nur leicht erhöhte Transaminasenaktivitäten im Serum unabhängig von der Schwere des Befalls.

Die Anregung von HIGAZI, FAHMY und KADDAH (1960) wurde insbesondere bei der Prüfung der Toxizität von Medikamenten - vor allem von Antimonpräparaten - in der klinischen Anwendung aufgegriffen. So fanden ELKIS et. al. (1962) unabhängig von der Dosis und ABDALLA et. al. (1964) gleichlaufend mit einer Erhöhung der S-GPT-Aktivitäten deutliche Anstiege der S-GOT-Aktivität während und nach der Behandlung mit dreiwertigen Antimonpräparaten. Letztere Autoren beobachteten allerdings die höchsten Werte während und nach der Therapie mit Brechweinstein in der Gruppe mit klinisch faßbarer Leber-Milz-Vergrößerung. Dabei war keine Beziehung zwischen den Werten der Serumtransaminasen und den Resultaten der Leberfunktionsproben nachweisbar, womit auch die Aussage von HIGAZI und Mitarbeiter (1960) unterstützt wird, die die S-GOT-Aktivität als einen Maßstab für die Leberzellschädigung und nicht für die Leberzellfunktion betrachten.

PAUTRICEL, TRIBOULEY und DURET (1963) beschäftigten sich mit der toxischen Wirkung von Antimondimercaptosuccinat (ASTIBAN ^(R)) durch Aktivitätsbestimmungen von Transaminasen im Serum. Sie

fanden vor der Behandlung weder die GPT- noch die GOT-Aktivität im Serum von 18 Patienten mit chronischer S. mansonii-Infektion erhöht. Nach der 5-tägigen Applikation des Medikamentes iv. oder tief im. wurden Aktivitätsanstiege bei den infizierten und ebenso bei den nicht infizierten, behandelten Kontrollpersonen beobachtet. Bemerkenswert waren dabei die höheren Werte bei der im.-Applikation, so daß als ursächlich für die Aktivitätssteigerungen eine Cytolyse in der Muskulatur und möglicherweise in der Leber des Wirtes betrachtet wurden.

Die Frage der Toxizität von ASTIBAN wurde auch von SPITAELS und BOUMAMEAUX (1966) untersucht, wobei sie neben zahlreichen anderen Untersuchungen die Serumaktivität der beiden Transaminasen (GPT und GOT) und der leberspezifischen Ornithincarbamyl-Transferase (OCT) heranzogen. Dabei zeigten 7 Patienten während der Behandlung mit ASTIBAN wesentliche Veränderungen der S-OCT, den Transaminasen als Zeichen einer Leberschädigung entsprechend.

Zur Frage der toxischen Wirkung dreiwertiger Antimonpräparate nahm auch ASSHAUER (1966) in seiner Publikation Stellung. Neben der Aktivitätsbestimmung von Transaminasen führte er elektrokardiographische und hämatologische Untersuchungen sowie Leberfunktionsproben durch. Dieser Autor hält eine Leberschädigung durch Freisetzen von Parasitentoxinen und -enzymen im Laufe der Behandlung für unwahrscheinlich, da eine gesunde Kontrollperson die gleichen Transaminasensteigerung nach Behandlung aufwies. (vergl. auch PAUTRICEL, TRIBOULEY und DURET, 1963).

Dies wurde auch von ALVARIZ, DE FREITAS und DALCORSO (1965) bestätigt, die neben Transaminasenaktivitätsbestimmungen histologische Untersuchungen leberbiopischer Proben von Patienten vornahmen, die mit dreiwertigen Antimonpräparaten behandelt worden waren. Sie fanden bei ihren mikroskopischen Studien deutliche degenerative und nekrotische Leberzellveränderungen.

Diesen toxischen Lebereffekt, der ihnen in allen Fällen reversibel erschien, führten auch sie auf eine direkte toxische Wirkung der Substanz auf die Leber zurück.

Im Gegensatz dazu machten SAIF et. al (1964) auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse für die Anstiege der Aktivität der Serumtransaminasen nach Behandlung mit Brechweinstein und p-aminophenoxyphtalimidopentan die durch tote Würmer und wahrscheinlich ihre Eier verursachten hepatozellulären Reaktionen mehr verantwortlich, als eine toxische Wirkung der beiden Therapeutica auf die Leber. Von Interesse war auch, daß diese Autoren eine stark signifikante Erhöhung beider Transaminasen bei allen Fällen von Bilharziose fanden, wobei das Verhältnis GOT/GPT gewöhnlich erhalten blieb. Diese Erhöhung war bei der Darmbilharziose deutlicher als bei der Blasenbilharziose.

Ferner wurden Aktivitätsbestimmungen von Transaminasen im Serum von an Schistosomiasis mansoni erkrankten Patienten in Verbindung mit der Chemotherapie von LAMBERT (1966), der zahlreiche pharmakologische, experimentelle, biologische und klinische Untersuchungen mit dem Präparat CIBA 32644-Ba anstellte und von FAIGLE et. al (1969 a, b,), die sich mit dem Metabolismus von Niridazol (AMBILHAR[®]) beim Menschen beschäftigten, vorgenommen.

Ebenso untersuchten PUCCI und RINALDI (1969 b) den Einfluß einer Niridazol-Behandlung auf die Transaminasenaktivität im Serum von mit S. mansoni und S. haematobium infizierten Patienten. Die Autoren zogen wegen der niedrigen Anzahl von Patienten keine endgültigen Schlüsse, vermuteten aber als ursächlich für die Transaminasenvermehrung nach einer Behandlung mit Niridazol eine direkte toxische Wirkung des Medikamentes auf die Leber. Sie schlossen aber eine sekundäre Beteiligung von durch die Schädigung der Parasiten freiwerdenden Toxinen nicht aus.

Wesentlich für die Diskussion der eigenen Ergebnisse sind vor allem die Transaminasenaktivitätsbestimmungen von an Schistosomiasis mansoni erkrankten und mit Hycanthone behandelten Patienten durch KATZ et. al. (1968, 1969) und FIGUEIREDO et. al. (1968), die einen gewissen Grad von Lebertoxizität des Präparates nicht ausschließen, aber auch nicht unbedingt bestätigen konnten. So zeigte sich bei KATZ, PELLEGRINO und OLIVEIRA (1969) nur in 2 von 25 Fällen ein deutlicher Anstieg der Transaminasenaktivität, während FIGUEIREDO et. al. bei zahlreichen Patienten nach der Behandlung Erhöhungen fanden.

Ebenfalls wichtig sind in diesem Zusammenhang die erstmals durchgeführten Aktivitätsbestimmungen der ICDH (Isocitrat-Dehydrogenase) und GLDH bei mit Schistosomen (S. mansoni und S. haematobium) infizierten Patienten von MOHRAN et. al. (1969) sowie die im Serum und in der Ascites-Flüssigkeit bei durch Schistosomen verursachten Leberzirrhosen von GHANEM, GUIRGIS und EL-SAWY (1970) ermittelten LDH-Werte. Dabei fanden MOHRAN und Mitarbeiter die ICDH-Werte bis auf einen Fall fortgeschrittener hepatischer Dekompensation im Normalbereich, während die GLDH-Werte sogar bei den Patienten ohne begleitende offensichtliche Leberschädigung erhöht waren. Die Autoren konnten aber keine Beziehung zwischen der Höhe der GLDH-Aktivität und der Größe der Leber oder der Milz feststellen. GHANEM und Mitarbeiter beobachteten bei Patienten mit einem normalen Serum-Bilirubinspiegel keine Erhöhung der LDH im Serum bzw. nur mäßige Anstiege der S-GPT und S-GOT sowie der S-AP (Alkalische Phosphatase). Bei Patienten mit einem erhöhten Serum-Bilirubinspiegel wurden bei allen 4 Enzymen leichte bis mäßige Erhöhungen der Aktivitäten ermittelt, wobei der Durchschnittswert der LDH-Aktivität in der oberen Grenze des Normalbereiches zu finden war. Ausgesprochen starke Anstiege der Serum-LDH-Aktivität wurden in Fällen mit gleichzeitigem Vorkommen maligner Lebertumore festgestellt.

2. Infektionen bei Laboratoriumstieren

Bisher wurden nur wenige Untersuchungen über den Einfluß einer experimentellen S. mansoni-Infektion auf den Enzymspiegel im Serum von Laboratoriumstieren durchgeführt. Als erste beobachteten GARSON, DURAN und WILLIAMS (1957) die Veränderungen der S-GOT-Aktivität im Verlauf einer solchen Infektion bei Albinomäusen, die mit 125 Cercarien infiziert waren. Bei dieser für Mäuse relativ starken Infektion war die Aktivität der GOT in der 4. Woche p.i. ungefähr auf das Doppelte, 6 Wochen p.i. auf das Dreifache und 8 Wochen p.i. nahezu auf das Vierfache der durchschnittlichen Aktivität der Kontrolltiere gestiegen. In der 10. Woche p.i. sank die S-GOT-Aktivität dann wieder auf das Dreifache des durchschnittlichen Normalwertes ab. Sie beobachteten gleichzeitig mit dem stärksten Anstieg in der 8. Woche p.i. eine offensichtliche Einschwemmung zahlreicher Eier in die Leber.

Kaninchen, die von den gleichen Autoren mit 5000 Cercarien von S. mansoni infiziert wurden, zeigten keine signifikanten S-GOT-Aktivitätsanstiege 1, 2, 4 und 6 Wochen nach der Infektion.

Ebenfalls Albinomäuse als Endwirt für die S. mansoni-Infektion wurden von SADUN und WILLIAMS (1966) benutzt, die Zusammenhänge zwischen Wurmbürde sowie Infektionsdauer und den Ergebnissen klinisch-chemischer Untersuchungen klären wollten. Im Rahmen dieser Ermittlungen wurden auch die Aktivitäten der S-GPT und der S-GOT sowie der S-AP bestimmt. Während bei der S-AP normale Werte beobachtet wurden, ergaben sich bei den Transaminasen erhebliche Aktivitätsveränderungen, abhängig von Wurmbürde und Infektionsdauer. So traten signifikante Anstiege 8 Wochen p.i. in den schwach infizierten Gruppen auf (1-5 Parasiten pro Tier), wohingegen in den stärker infizierten Gruppen (6-41 und mehr Würmer pro Tier) der durchschnittliche Anstieg der Enzymaktivität schon ab 6. Woche signifikant

war. Mit Fortschreiten der Infektion war ein relativ höherer Anstieg der S-GPT-Aktivität zu verzeichnen, so daß das S-GPT/S-GOT-Verhältnis einen signifikanten Anstieg in allen Gruppen 8 Wochen p.i. zeigte. Die Autoren führten den Anstieg zur 6. Woche bei den stärker infizierten Tieren auf den Beginn der Eiablage der geschlechtsreifen Weibchen zurück.

Jüngeren Datums sind die Untersuchungen von PAGE und ETGES (1970), die neben anderen Untersuchungen die Aktivitäten der Transaminasen GPT und GOT im Serum von mit S. mansoni hyperinfizierten (z.T. über 500 Cercarien) Albinomäusen bestimmten. Dabei stiegen die Aktivitäten der Transaminasen fortschreitend bis zum 20. Tag p.i. und waren beim Tod der Tiere auffallend hoch.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A) Material und Methode

1. Versuchstier

Als Versuchstier diente eine im Bezug auf Farbe reinerbige gelbe, rotäugige Form der Mastomys natalensis (SMITH, 1934), die aus dem im hiesigen Institut gehaltenen Stamm auf konventionelle Weise als "Stamm GRA Gießen" herausgezüchtet wurde (SCHÜTZE, unveröffentlicht). Die Tiere waren bei Versuchsbeginn 6-8 Wochen alt und 20-30 g schwer.

Die Haltung erfolgte nach Geschlechtern getrennt in MAKROLON[®] - Käfigen, Typ II (Fa. Becker, Castrop-Rauxel) auf Hobelspäneestreu in einem im Winter geheizten aber nicht klimatisierten Raum mit einer Lufttemperatur von 21 - 24°C. Die Tiere erhielten selbstgemischtes Futter folgender Zusammensetzung:

Weizen:	3,0 kg	Hühnervollkorn:	2,0 kg
Gerste:	3,0 kg	Garnelen:	0,5 kg
Mais:	2,5 kg	Sonnenblumen-	
Hafer:	9,0 kg	kerne:	2,5 kg

Futter und Wasser wurden ad libitum verabreicht.

2. Zwischenwirt

Als Zwischenwirt wurde ein Albinostamm von Biomphalaria glabrata (Australorbis glabratus) in 10-Liter-Vollglasaquarien gehalten. Die Becken enthielten einen Bodenbelag aus gewaschenem Flußsand, waren mit einer Cryptocoryne-Art bepflanzt und mit einer gläsernen Abdeckplatte als Verdunstungsschutz versehen. Eine mit der Belüftung gekoppelte Wasserfilteranlage (Nylonwatte) sorgte für die Reinhaltung des Wassers, das außerdem 14-tägig durch abgestandenes Lei-

tungswasser ersetzt wurde. Die Beleuchtung bestand aus 40 W-Leuchtröhren, die 35 cm über den Aquarien befestigt waren. Die Becken befanden sich in einem klimatisierten Raum mit einer Lufttemperatur um ca. $+23^{\circ}\text{C}$.

Zur Zucht kamen 4 - 6 Altschnecken in gründlich gereinigte Aquarien mit Flußsand als Bodenbelag. Nach genügendem Abblanchen wurden die adulten Schnecken in ein neues Zuchtbekken verbracht, um bei den sich im ersten Becken entwickelnden Jungschnecken ein ungestörtes, gleichmäßiges Wachstum zu gewährleisten.

Die Fütterung der Schnecken erfolgte jeden dritten Tag mit kleinen Mengen einer Mischung aus Fischfutter (Tetra Min^(R)) und bei $+60^{\circ}\text{C}$ im Sterilisator getrockneten und anschließend zerkleinerten Salatblättern.

3. Infektion

Die Infektion der Schnecken erfolgte im Prinzip nach der von ERHARDT et. al. (1964) beschriebenen Methode.

a) Gewinnung des Infektionsmaterials

Zur Eigewinnung wurden 60 Tage p.i. die Darmschlingen von 1 - 2 Mastomys natalensis, die mit ca. 120 Cercarien von Schistosoma mansoni (Liberia-Stamm) subcutan infiziert worden waren, zerrieben und der erhaltene Darmbrei anschließend mit physiologischer Kochsalzlösung zwei- bis dreimal sedimentiert. Das Sediment kam in eine 20 x 13 cm große Glaswanne, die ca. 2 cm hoch mit auf $+30^{\circ}\text{C}$ erwärmten Leitungswasser gefüllt und mit einer 100 W Glühbirne beleuchtet war. Nach 30 - 40 Minuten war die Mehrzahl der Miracidien geschlüpft, und es konnten 60 - 80 Biomphalaria glabrata mit einem Durchmesser von 6 - 9 mm in das Gefäß gesetzt werden.

Die infizierten Schnecken wurden in einem neu eingerichteten Vollglasbecken, das sich in einem klimatisierten Aquarien-

raum mit einer Lufttemperatur von ca. $+28^{\circ}\text{C}$ befand, untergebracht. 14 Tage nach dem Einsatz wurde das Wasser erneuert und das Becken mit Karton weitgehend abgedunkelt. Zur Cercariengewinnung kamen die infizierten Zwischenwirte nach fünfwöchiger Reifezeit in einen Glaszylinder von 8 cm Durchmesser und 10 cm Höhe mit ca. 10 - 15 ml abgestandenem Leitungswasser, nachdem sie vorher 1 Minute im Gefrierschrank bei ca. -18°C geschockt worden waren. Eine 100 W-Glühbirne diente als Licht- und Wärmequelle. Durch Regulierung des Abstandes der Glühbirne zum Glaszylinder wurde eine konstante Wassertemperatur von $+30^{\circ}\text{C}$ eingehalten. Nach Ablauf einer Stunde wurden die Schnecken aus dem Glasgefäß entfernt und die erhaltene Cercariensuspension zur Beseitigung grober Verunreinigungen durch ein Stück Müllergaze gesiebt.

Zur Feststellung der Suspensionsdichte wurden jeweils 0,2 ml Flüssigkeit in einer großen Petrischale ausgetropft und ausgestrichen. Durch Auszählen der lebenden und vollentwickelten Cercarien mit Hilfe einer binokularen Lupe in mindestens 6 Proben und darauffolgender Bildung des arithmetischen Mittels ergab sich die zur Infektion benötigte Suspensionsmenge.

b) Infektion des Endwirtes

Die Infektion der Mastomys natalensis erfolgte mittels einer 0,5 ml-Tuberkulinsicherheitsspritze subcutan in eine in der Rückenhaut gebildeten Falte. Die Anzahl der Cercarien betrug ca. 140 pro Tier.

4. Blutentnahme und Serumgewinnung

Die Blutentnahme fand stets vor dem Füttern gegen 9.00 Uhr in den aus den Abbildungen II - VII zu ersiehenden Abständen statt. Mit selbstgezogenen Glaskapillaren wurden pro Tier 0,4 - 0,6 ml Blut aus dem Plexus retroorbitals entnommen. Vor der Zentrifugation (Beckman/Spinco 152 MICROFUGE;

ca. 1200 g, 75 s) wurde das entnommene Blut eine halbe Std. bei + 4°C aufbewahrt. Die so gewonnenen Seren der Einzeltiere wurden bis zur enzymatischen Untersuchung in Beckmann-Reaktionsgefäßen bei -18°C gelagert.

5. Therapie

Von den Versuchsgruppen A, C, D und E (vergl. Tab. 1) wurden jeweils 10 infizierte Tiere beginnend mit dem 57. Tag p.i. an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit "HYCANTHONE METHANE SULFONATE R007 DI" (Sterling-Winthrop Research Institute, Rensselaer New York) - im folgenden Hycanthone-methansulfonat oder Hycanthone-ms. genannt - in einer Dosierung von 10 mg/kg Kgw. durch subcutane Injektion in eine in der Rückenhaut gebildeten Falte behandelt.

Den nicht infizierten Tieren der Gruppen TA, TB, TC, TD und TE (vergl. Tab. 1) wurden nach der ersten Blutentnahme zuerst an 5 aufeinanderfolgenden Tagen ebenfalls 10 mg/kg Kgw. Hycanthone-ms. injiziert. 9 Tage nach der letzten Applikation erfolgte eine erneute Behandlung mit jeweils 20 mg/kg Kgw. an 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

6. Einachweis und Sektion

Am 55. Tag p.i. sowie im Rahmen der Sektion wurde gruppenweise Kot entnommen, die Gesamtkotmenge gewogen und der Nachweis auf Schistosomeneier mit Hilfe des Telemann-Anreicherungsverfahrens durchgeführt, wobei die Eier in einer Petrischale mit liniertem Boden ausgezählt wurden.

Nach Tötung der Tiere mit Chloroform, Eröffnung der Bauchhöhle und Freilegung der Pfortader erfolgte das Öffnen der Vena portae durch Anritzen mit einer feinen Pinzette. Das ausströmende Blut wurde mit saugfähigem Papier sofort aufgesaugt, die ausgeschwemmten Würmer wurden gesammelt und nach Geschlechtern ausgezählt. Durch Quetschung des vom Larm getrennten Gekröses sowie der Leber mit einem 17 x 14 cm großen

Plexiglaskompressorium wurde unter einer binokularen Lupe Anzahl, Lokalisation und Geschlecht der übrigen Schistosomen festgestellt.

Die Sektion erfolgte direkt nach Ablauf der Versuchsdauer. Die Zeitdauer der Versuche bei den einzelnen Gruppen ist aus Tab. 1 zu ersehen.

7. Enzymatische Untersuchungen

Zur Bestimmung der Enzymaktivität der Serumenzyme GPT, GOT, SDH, GLDH und LDH in den einzelnen Gruppe (vergl. Tab. 1) wurden die Testsätze und Arbeitsvorschriften der Fa. Boehringer u. Söhne, Mannheim, verwendet. Die Messungen wurden am Eppendorf-Photometer 1101 M (Netheler und Hinz GmbH, Hamburg mit Küvettenwechselautomatik (temperierbarer Küvettenhalter mit sechs Küvetten) und Registriereinrichtung im UV-Test durchgeführt. Die Messung der Transaminasenaktivität wurde bei einer Wellenlänge von 334 nm und die der Dehydrogenasenaktivität bei 366 nm durchgeführt. Die Temperatur betrug bei allen Bestimmungen +25°C. Weiterhin wurden Eppendorf Mikropipetten und der elektrische Rührstab Mikromix der oben genannten Firma benutzt. Die Bestimmungen wurden im Mikrolitermaßstab durchgeführt, wobei für die Messungen von SDH und GLDH jeweils 100 µl und für GPT, GOT und LDH jeweils 50 µl Serum pro Aktivitätsbestimmung benötigt wurden.

Grundlage dieser enzymatischen Tests nach WARBURG ist die Lichtabsorption eines an der Reaktion teilnehmenden Coenzym. Als Meßgröße diente reduziertes Nicotinamidadenin-dinucleotid (NADH).

Die beiden Transaminasen werden im sog. "zusammengesetzten optischen Test" bestimmt; d.h. es handelt sich hier um Umsetzungen, deren Reaktionsprodukte in einer Nicotinamidadenin-dinucleotid (NAD) abhängigen Enzymreaktion (Indikator-Reaktion) meßbar sind.

Die Transaminasen katalysieren folgende Reaktionen:

GPT: Glutamat + Pyruvat $\rightleftharpoons$ Alanin + α -Ketoglutarat

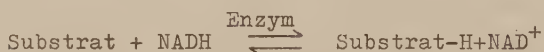
GOT: Glutamat + Oxalacetat $\rightleftharpoons$ Aspartat + α -Ketoglutarat

Die Aktivitäten der GPT und GOT werden aus der Geschwindigkeit der durch diese Reaktion hervorgerufene Pyruvat- bzw. Oxalacetatzunahme bestimmt. Diese wird in gekoppelten durch Lactatdehydrogenase (für GPT) bzw. Malatdehydrogenase (für GOT) katalysierten Indikatorreaktionen gemessen:

LDH: Pyruvat + $\text{NADH} + \text{H}^+$ $\rightleftharpoons$ Lactat + NAD^+

MDH: Oxalacetat + $\text{NADH} + \text{H}^+$ $\rightleftharpoons$ L-Malat + NAD^+

Für die Dehydrogenasen (SDH, GLDH, LDH) verläuft die Reaktion nach dem Schema:



Im einzelnen werden folgende Reaktionen katalysiert:

SDH: D-Fructose + $\text{NADH} + \text{H}^+$ $\rightleftharpoons$ D-Sorbit + NAD^+

GLDH: α -Ketoglutarat + $\text{NADH} + \text{NH}_4^+$ $\rightleftharpoons$ L-Glutamat + NAD^+ + H_2O

LDH: Pyruvat + $\text{NADH} + \text{H}^+$ $\rightleftharpoons$ L-Lactat + NAD^+

Die Enzymaktivitäten sind in Millieinheiten /ml (mU/ml) Serum ausgedrückt, wobei nach internationaler Übereinkunft eine Einheit die Enzymmenge ist, die unter möglichst optimalen Meßbedingungen 1 μ Mol Substrat in 1 Minute umsetzt.

8. Statistik

Zur Feststellung der Signifikanz von Mittelwertsunterschieden wurde ein Vergleich der Mittelwerte (t-Test) durchgeführt, wobei die Berechnung folgender Grundgrößen Vorbedingung war.

a) Mittelwert (arithmetisches Mittel)

Zur Berechnung des Mittelwertes $\bar{x}$ einer Gruppe wurde die Summe $\sum x_i$ der Einzelwerte x_i dieser Gruppe durch die Anzahl N der Einzelwerte dividiert.

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{N}$$

b) Varianz

Die Varianz s^2 als mittlere quadratische Streuung ergibt sich aus dem Quotienten der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen den Einzelwerten x_i und dem Mittelwert $\bar{x}$ und der Anzahl der Freiheitsgrade $FG = N-1$ der jeweiligen Gruppe

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}$$

c) Standardabweichung

Die Standardabweichung s ist definitionsgemäß die Quadratwurzel der Varianz s^2 .

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

d) Vergleich der Mittelwerte (t-Test)

Die Mittelwerte, Standardabweichungen und die Anzahl der Werte der jeweilig zu vergleichenden Gruppen wurden in einen vorprogrammierten Computer (Olivetti P 203) eingegeben und der Vergleich der Mittelwerte nach folgender Gleichung durchgeführt:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(N_1-1) s_1^2 + (N_2-1) s_2^2}{N_1 + N_2 - 2} \times \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}\right)}}$$

$\bar{x}_1$ bzw. $\bar{x}_2$: Mittelwert der ersten bzw. zweiten Gruppe

s_1^2 und s_2^2 : Varianzen der zu vergleichenden Gruppen

N_1 und N_2 : Anzahl der Einzelwerte der Gruppen

Freiheitsgrad FG = $N_1 + N_2 - 2$

In der Beurteilung der Ergebnisse der statistischen Auswertung wurde angesehen

als nicht signifikant, wenn $p > 0,05$

als leicht signifikant, wenn $p < 0,05$

als signifikant, wenn $p < 0,02$

als hoch signifikant, wenn $p < 0,01$ war.

Die Ergebnisse des Vergleichs der Mittelwerte sind in den Tabellen 7 - 16 angegeben.

Tabelle 1: Gruppeneinteilung der Versuchstiere
(Mastomys natalensis)

Vers.	Gruppe	Geschl.	Anzahl Tiere	++	+++	nicht behand. Kontr.	infiz. sucht. Enzym	unter- sucht. Ver- dauer in Wochen
				infiz. Tiere	behand. Tiere			
Vorvers.	VA	♂♂	10	8 (1)	-	2	GPT	20
	VB	♀♀	10	8 (1)	-	2	GOT	20
	VC	♀♀	10	8 (1)	-	2	SDH	20
	VD	♂♂	10	8 (1)	-	2	GLDH	20
	VE	♀♀	10	8 (1)	-	2	LDH	20
Haupt- vers.		+ +						
	A	♂♂ + ♀♀	30	20 (2)	10	10	GPT + GOT	14
	C	♂♂ + ♀♀	30	20 (3)	10	10	SDH	14
	D	♂♂ + ♀♀	30	20 (4)	10	10	GLDH	14
Toxizitäts- vers.	E	♂♂ + ♀♀	30	20 (5)	10	10	LDH	14
	TA	♂♂	6	-	6	-	GPT	4
	TB	♀♀	6	-	6	-	GOT	4
	TC	♂♂	6	-	6	-	SDH	4
	TD	♀♀	6	-	6	-	GLDH	4
	TE	♂♂	6	-	6	-	LDH	4
Summe			210	120	70	50		

- + : Im Hauptversuch fanden jeweils zur Hälfte männliche und weibliche Mastomys Verwendung
- ++ : Die Anzahl der Cercarien betrug ca. 140 pro Tier. Es wurde mit den Cercariensuspensionen 1-5 () infiziert.
- +++ : Die Behandlung wurde mit 5x10 mg/kg Kgw. Hycanthone-ms. sc. durchgeführt.

B. Ergebnisse

1. Wurmbefall und Eikontrollen

Die Anzahl der zur Infektion verwendeten Cercarien pro Tier und der benutzten Cercariensuspension sowie die Zeitdauer der jeweiligen Versuche sind aus Tab. 1 zu ersehen.

a) Infizierte, unbehandelte Mastomys natalensis

Insgesamt kamen von 80 unbehandelten, infizierten Tieren 72 zur Sektion, da 8 (10%) der im Verlauf der Infektion gestorbenen Mastomys wegen Kannibalismus nicht ausgewertet werden konnten.

Tabelle 2: Verteilung der Mortalität bei Schistosoma mansoni (140 Cerc. sc.) infizierten, unbehandelten Mastomys natalensis

Gruppen	Wochen p.i.	Anzahl Tiere	Anzahl Tiere in %
	8-10	1	2,5
VA - VE	10-12	5	12,5
(Vor-	12-14	3	7,5
ver-	14-16	2	5,0
such)	16-18	2	5,0
Summe		13	32,5
A - E	8-10	1	2,5
(Haupt-	10-12	5	12,5
ver-	12-14	1	2,5
such)			
Summe		7	17,5

In den Gruppen VA-VE (40 Tiere) mit einer Versuchsdauer von 20 Wochen starben 13 Tiere (32,5%) und in den Gruppen A-E 40 Tiere mit einer Versuchsdauer von 14 Wochen (Hauptver-

such verendeten 7 Mastomys (17,5%). Die meisten Verluste traten in der 10. - 12. Woche p.i. mit jeweils 12,5% in den Gruppen mit 14 und 20 Wochen Versuchsdauer auf. Die Verteilung der Mortalität im Vor- und Hauptversuch zeigt Tab. 2.

Die Verteilung der Ansitzraten geht aus Tab. 3 hervor.

Tabelle 3: Verteilung der Ansitzraten bei Schistosoma mansoni (140 Cerc. sc.) infizierten, unbehandelten Mastomys natalensis

Anzahl Para- sitien	11-30	31-50	51-70	71-90	91-110
Anzahl Tiere	1	12	39	15	5
Anzahl Tiere in %	1,3	16,6	54,0	20,8	6,8

Entsprechend einer Gauss'schen Normalverteilung wurden bei den meisten Tieren (54%) zwischen 51 und 70 Würmer gefunden.

Von 72 sezierten M. natalensis wurde eine durchschnittliche Anzahl von $63,0 \pm 17,1$ Parasiten pro Tier, entsprechend einer Ansitzrate von $45,0 \pm 12,2\%$ ermittelt. Es ergaben sich bei den einzelnen Gruppen Ansitzraten von 35,4 - 54,5%, entsprechend einer Durchschnittswurmbürde von $49,5 \pm 9,6$ bis $76,4 \pm 17,8$ Parasiten. Die Gruppen des Vorversuches waren mit der gleichen Cercariensuspension infiziert worden. Dementsprechend zeigten die Sektionsergebnisse dieser Gruppen nur geringe Differenzen (Durchschnittlicher Wurmbefall 49,5 - 59,7 Parasiten).

Im Hauptversuch wurde für jede der 4 Gruppen eine eigene Cercariensuspension zur Infektion verwendet. Daraus resultierte ein relativ großer Unterschied der Sektionsergebnisse (durchschnittlicher Wurmbefall 58,7 - 76,4 Parasiten)

Tabelle 4: Sektionsergebnisse von Schistosoma mansoni infizierten (140 Cerc. sc.), unbehandelten Mastomys natalensis (Anzahl, Geschlecht und Lokalisation der Parasiten sowie Eiausscheidung)

Gruppe	Anzahl sezierter Tiere	Eiausscheidung		+ 55 Tg.p.i. bei Sektion	Leber		Durchschnittliche Anzahl Würmer pro Tier			Total $\bar{x} \pm s$
		Epg			♂♂	♀♀	Pfortader	Mesenterial- venen	Total	
					♂♂	♀♀	♀♀	♂♂	♀♀	
VA	7	98	101	2,14	2,43	14,29	12,00	13,14	12,71	29,57 27,14 56,71 $\pm$ 18,57
VB	8	118	108	1,75	0,88	10,38	10,00	13,00	13,50	25,13 24,38 49,50 $\pm$ 9,58
VC	6	174	170	0,50	0,89	11,38	10,33	17,17	17,17	29,50 28,33 57,83 $\pm$ 15,20
VD	7	109	79	2,57	1,57	8,86	8,57	19,14	19,00	30,57 29,14 59,71 $\pm$ 13,80
VE	7	129	71	0,71	0,57	10,29	8,71	15,86	16,29	28,86 25,57 52,43 $\pm$ 19,75
A	8	328	212	0,88	1,00	19,75	17,63	18,75	18,38	39,38 37,00 76,38 $\pm$ 17,75
C	10	218	116	1,33	0,20	11,50	10,80	25,90	26,50	38,70 37,50 76,20 $\pm$ 12,25
D	9	156	85	6,22	3,00	23,00	13,89	15,22	13,89	44,44 30,78 75,22 $\pm$ 16,17
E	10	82	66	1,10	0,30	11,20	10,50	17,40	18,20	29,70 29,00 58,70 $\pm$ 8,89
Durchschnitt pro Gruppe oder Tier		160,8	112,8	1,96	1,20	13,70	11,53	17,49	17,49	33,20 30,24 63,00 $\pm$ 17,10

+ : Die Mastomys der Gruppen VA - VE wurden 20 Wochen p.i., die Tiere der Gruppen A - E 14 Wochen p.i. seziiert.

und die ungünstige Geschlechterverteilung der Parasiten in der Gruppe D (40,9% ♀♀; s. Tab. 4).

Die meisten Parasiten hielten sich in den Mesenterialvenen auf und zwar fast stets in Dauerkopulation. Im Pfortaderbereich befanden sich häufiger nicht kopulierte Würmer, meist männliche Parasiten, neben vereinigten Paaren. Bei ungünstiger Geschlechterverteilung (s. Gruppe D; Tab. 4) waren im Pfortaderbereich die meisten Parasiten anzutreffen. In der Leber hielten sich bei allen Gruppen die wenigsten Würmer auf. Auch hier war der Anteil an nicht kopulierten Schistosomen hoch.

b) Infizierte, behandelte Mastomys natalensis

Die Sektion der infizierten, behandelten M. natalensis wurde 41 Tage nach Beginn der fünftägigen Behandlung vorgenommen. An lebenden Parasiten wurden hauptsächlich "infantil" erscheinende, kleine, weibliche Schistosomen (97,2% von allen bei den infizierten, behandelten M. natalensis gefundenen Parasiten) aus der Pfortader isoliert. Ein männlicher Wurm befand sich in der Pfortader und 2 kopulierte Paare in den Mesenterialvenen.

Die Durchschnittswurmzahl in den einzelnen Gruppen bewegte sich zwischen $2,0 \pm 1,5$ und $4,6 \pm 4,4$ Parasiten (s.Tab.5). Die chemotherapeutische Wirksamkeit von Hycanthon-m-s.-er-rechnet aus der ermittelten chemotherapeutischen Wirksamkeit in den Gruppen A, C, D und E - lag durchschnittlich bei $95,9 \pm 1,4\%$.

Nicht einbezogen in die Berechnung wurden die noch deutlich makroskopisch erkennbaren toten Parasiten in der Leber. Die gefundene Anzahl von Wurmherden entspricht relativ den ermittelten Ansitzraten bei den infizierten unbehandelten Mastomys (vergl. Tab. 5).

Zum Zeitpunkt der Sektion wurden bei der Eikontrolle keine Schistosomeneier gefunden.

Eine Übersicht der Sektionsergebnisse und die Werte der Eikontrolle (55 Tg.p.i.) ist in Tab. 5 gegeben.

Von den 40 infizierten, behandelten Mastomys starben 2 (25%) 9 Tage bzw. 16 Tage nach Beginn der Therapie, während von den nicht infizierten, unbehandelten Kontrollen von 50 Tieren 2 (4%) vor Ende des Versuchsablaufes verendeten.

2. Ergebnisse der Aktivitätsbestimmungen von Serumenzymen

a) Glutamatpyruvat-Transaminase (GPT)

Aus 128 Messungen der GPT-Enzymaktivität von 46 nicht infizierten, unbehandelten Tieren wurde der Durchschnittswert von $6,0 \pm 1,6$ mU/ml Serum bestimmt. Als Normalbereich gilt nach BAUMANN (1970) der Mittelwert einer größeren Anzahl von Individuen $\pm$ der doppelten Standardabweichung ($\bar{x} \pm 2s$); d.h. der ermittelte Normalbereich erstreckt sich bei der GPT-Aktivität im Serum von M. natalensis von 2,8-9,2 mU/ml. (s. Abb. 3)

Im Infektionsverlauf über 20 Wochen (Vorversuch, s.Tab.1) bei einem durchschnittlichen Wurmbefall von $56,7 \pm 18,6$ Parasiten entsprachen die gemessenen Aktivitäten der Glutamatpyruvat-Transaminase bis zur 3. Woche post infectionem denen der nicht infizierten, unbehandelten Kontrollgruppe und lagen zwischen 6,6 und 7,8 mU/ml. Anstiege waren in der 6. Woche (auf 9,6 mU/ml), 12. Woche p.i. (auf 9,3 mU/ml) und in der 20. Woche p.i. (auf 9,08 mU/ml) zu beobachten. (s. Abb.2). Diese nur mäßigen Anstiege im oder gerade über den Normalbereich hinaus waren gegenüber den Kontrollen nicht statistisch absicherbar.

In der infizierten, unbehandelten Gruppe des Hauptversuchs (Durchschnittswurmbefall von $76,4 \pm 17,8$ Parasiten), der nach 14 Wochen p.i. abgeschlossen war, stieg die Aktivität lediglich in der 6. Woche p.i. innerhalb des Normalbe-

Tabelle 5: Sektionsergebnisse von Schistosoma mansoni (140 Cerc.) infizierten und mit Hycanthonem-ns. (5x10 mg/kg Kgw. sc.) behandelten Mastomys natalensis.

Gruppe	Anzahl seziert. Tiere	Eiausschei- dung EpG 55 Tg. p.i.	durchschnittl. Anzahl d. Wurm- herde in Leber	Anzahl leben- der Parasiten pro Gruppe ♂♂ ♀♀	Durchschnitts- Wurmlänge $\bar{x} \pm s$	Chemotherap. Wirksamkeit in %
A	9	208	33,4 $\pm$ 8,4	1 40	4,6 $\pm$ 4,4	94,1
C	10	229	29,7 $\pm$ 9,8	0 21	2,1 $\pm$ 2,8	97,2
D	9	107	35,9 $\pm$ 12,5	1 25	3,2 $\pm$ 2,9	95,7
E	9	85	19,0 $\pm$ 4,6	1 17	2,0 $\pm$ 1,5	96,6

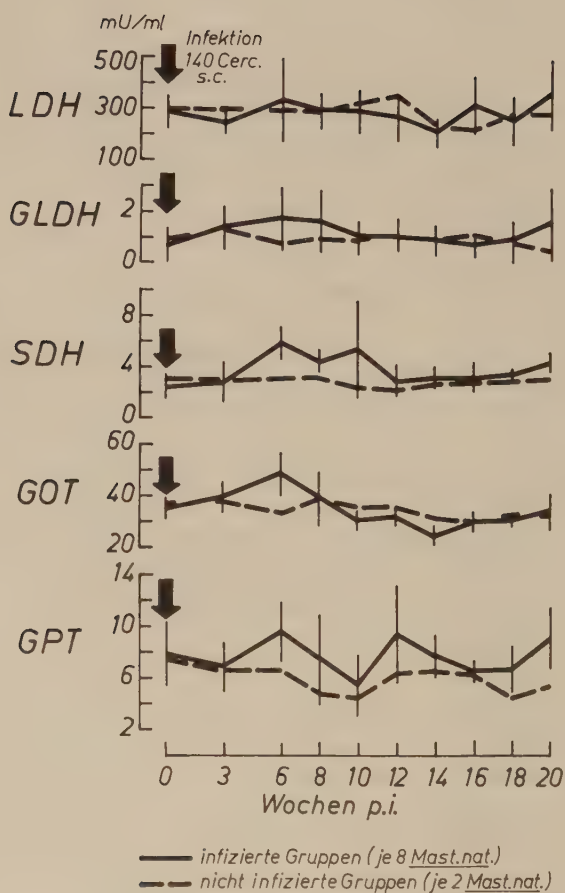


Abbildung 2: Darstellung der Enzymaktivität der GPT, GOT, GLDH, SDH und LDH im Serum von Schistosoma mansoni infizierten Mastomys natalensis und der nicht infizierten Kontrolltiere (Vorversuch)

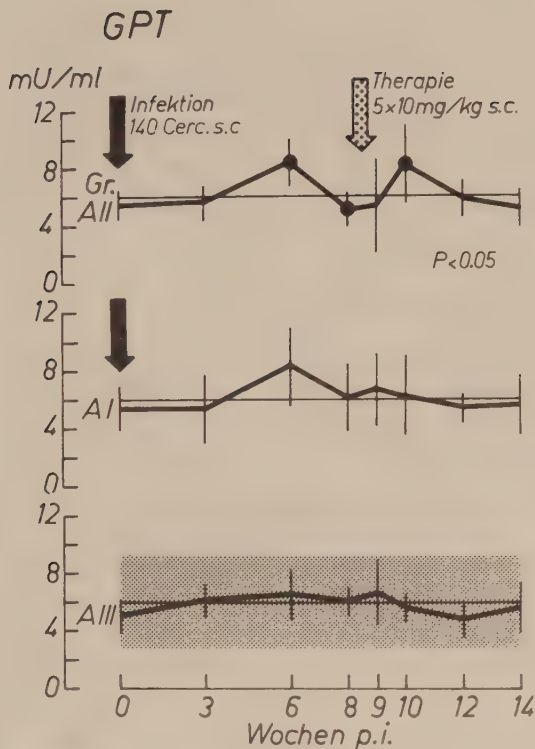


Abbildung 3: Darstellung der Enzymaktivität der GPT im Serum von Schistosoma mansoni infizierten, unbehandelten (Gr. AI), infizierten, behandelten (Gr. AII; Hyc-ms.) und nicht infizierten, unbehandelten (Gr. AIII) Mastomys natalensis

reiches auf 8,3 mU/ml an. (s. Abb. 3 und Tab. 8)

Statistisch leicht signifikante Anstiege der Enzymaktivität waren in der infizierten, behandelten Gruppe zur 6., 8. und 10. Woche p.i. zu beobachten, wobei jedoch alle ermittelten Durchschnittswerte im oberen Normbereich lagen. Der ermittelte Wert zur 8. Woche p.i. befand sich sogar unter dem Durchschnittswert der nicht infizierten, unbehandelten Kontrolltiere (s. Abb. 3 und Tab. 8)

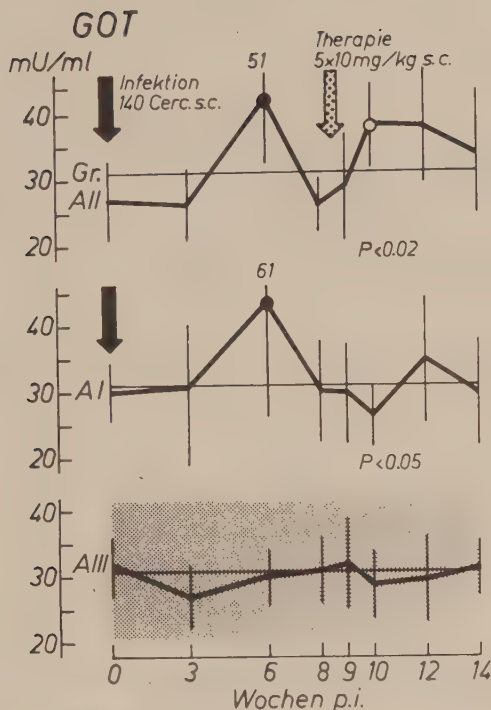
b) Glutamatoxalacetat-Transaminase (GOT)

Der Durchschnittswert der GOT-Aktivität im Serum von 46 nicht infizierten, unbehandelten M. natalensis wurde aus 120 Messungen ermittelt und betrug $31,0 \pm 5,4$ mU/ml. Der Normbereich wurde danach auf 20,2 - 41,8 mU/ml festgesetzt (s. Abb. 4).

Bei den infizierten Tieren des Vorversuchs (durchschnittliche Wurmbürde $49,5 \pm 9,6$ Parasiten) war lediglich ein Anstieg der Aktivität am Ende der Präpatenz zur 6. Woche p.i. vorhanden. Der nicht statistisch gesicherte Durchschnittswert der infizierten Gruppe betrug $48,5 \pm 8,41$ mU/ml (s. Tab. 9), d.h. er lag um 14,1 mU/ml höher als der vergleichbare Wert der nicht infizierten Kontrolltiere.

Die Messungen im Hauptversuch (durchschnittlicher Wurmbefall $76,4 \pm 17,8$ Parasiten) ergaben bei der infizierten, unbehandelten Gruppe einen leicht signifikanten Anstieg der Serumenzymaktivität im Vergleich zur nicht infizierten Kontrolle in der 6. Woche p.i. auf $43,4 \pm 17,2$ mU/ml.

Ein hoch signifikanter Anstieg der Aktivität gegenüber den nicht infizierten Kontrollen war bei der behandelten Gruppe ebenfalls zur 6. Woche p.i. festzustellen ($41,9 \pm 9,4$ mU/ml); s. Abb. 4. Im Vergleich zur infizierten, unbehandelten Gruppe



ermittelter Normalbereich ($\bar{x} \pm 2S$)

● signifikante Werte ($P < 0.05$, $P < 0.02$)
Vergleich Gr. AIII / AI und AIII / AII

○ signifikante Werte ($P < 0.05$)
Vergleich Gr. AII / AI

Abbildung 4: Darstellung der Enzymaktivität der GOT im Serum von Schistosoma mansoni infizierten, unbehandelten (Gr. AI), infizierten, behandelten (Gr. AII; Hyc-ms.) und nicht infizierten, unbehandelten (Gr. AIII) Mastomys natalensis

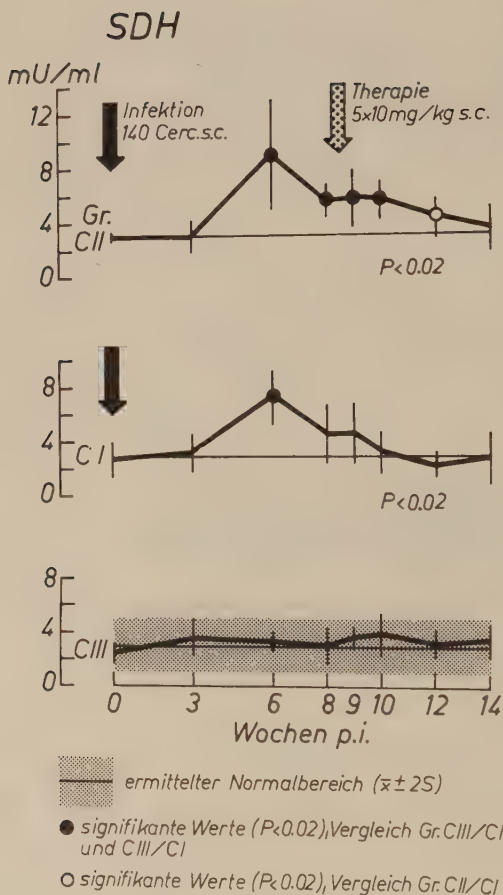


Abbildung 5: Darstellung der Enzymaktivität der SDH im Serum von Schistosoma mansoni infizierten, unbehandelten (Gr.CI), infizierten, behandelten (Gr.CII; Hyc-ms.) und nicht infizierten, unbehandelten (Gr.CIII) Mastomys natalensis

wurde 14 Tage nach Beginn der Behandlung (10. Woche p.i.) ebenfalls ein hoch signifikantes Ansteigen der GOT-Enzymaktivität ermittelt (s. Tab. 10).

c) Sorbit-Dehydrogenase (SDH)

Der Durchschnittswert der SDH-Aktivität im Serum von 46 nicht infizierten, unbehandelten Tieren wurde aus 121 Bestimmungen ermittelt und betrug $3,1 \pm 1,0$ mU/ml. Daraus ergab sich ein Normalbereich von 1,1 - 5,1 mU/ml (s. Abb. 5).

Ein signifikanter Anstieg der Enzymaktivität wurde bei den infizierten Tieren des Vorversuchs gegenüber den Kontrollen in der 6. Woche p.i. beobachtet. Der Durchschnittswert der infizierten Gruppe (Durchschnittswurmbefall $57,8 \pm 1,0$ Parasiten) betrug $5,8 \pm 1,25$ mU/ml gegenüber $3,0 \pm 0,2$ bei den nicht infizierten Kontrolltieren (s. Abb. 2 und Tab. 11).

Auch bei den Tieren der infizierten, unbehandelten Gruppe des Hauptversuches (Durchschnittswurmbefall $76,4 \pm 17,8$ Parasiten) trat am Ende der Präpatenz (6 Wochen p.i.) ein hoch signifikanter Anstieg gegenüber der nicht infizierten unbehandelten Kontrollgruppe auf eine Höhe von $7,2 \pm 2,0$ mU/ml auf. (s. Abb. 5 und Tab. 12).

Der Vergleich der behandelten, infizierten Gruppe mit den nicht infizierten, unbehandelten Kontrollen ergab hoch signifikante Anstiege zur 6. Woche p.i. ($9,0 \pm 4,1$), zur 8. Woche p.i. ($5,5 \pm 1,1$) und zur 9. Woche p.i. ($5,7 \pm 2,0$). Außerdem war ein leicht signifikanter Anstieg in der 10. Woche p.i. festzustellen.

Bei einem Vergleich der behandelten, infizierten Gruppe mit der infizierten, unbehandelten Gruppe war der Anstieg der SDH-Aktivität in der 12. Woche p.i. signifikant (s. Abb. 5 und Tab. 12). Auch 7 und 14 Tage nach Beginn der Behandlung

(9. und 10. Woche p.i.) zeigte sich bei der infizierten, behandelten Gruppe ein deutlicher, wenn auch statistisch nicht sicherbarer Anstieg der SDH-Aktivität auf $5,7 \pm 2,0$ mU/ml und $5,6 \pm 1,5$ mU/ml (10. Woche p.i.) gegenüber den gemessenen Durchschnittswerten der infizierten, unbehandelten Gruppen und denen der nicht infizierten, unbehandelten Tiere.

d) Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)

Der Durchschnittswert der GLDH-Aktivität im Serum von 46 nicht infizierten, unbehandelten Tieren wurde aus 119 Messungen ermittelt und betrug $0,9 \pm 0,5$ mU/ml. Somit wurde der Normalbereich der GLDH-Aktivität im Serum der M. natalensis auf 0 - 1,9 mU/ml festgelegt (s. Abb. 6).

Im Vorversuch über 20 Wochen war bei den infizierten, unbehandelten Tieren (Durchschnittswurmbefall $52,4 \pm 19,8$ Parasiten) kein statistisch gesicherter Anstieg meßbar. Es zeigte sich lediglich in der 6. und 8. Woche p.i. die Tendenz eines Anstieges gegenüber den Werten der nicht infizierten, unbehandelten Kontrolltiere (s. Abb. 2 und Tab. 13). Die ermittelten Durchschnittswerte lagen im oberen Normbereich bei $1,7 \pm 1,2$ mU/ml (6. Woche p.i.) und bei $1,6 \pm 1,2$ mU/ml (8. Woche p.i.).

Die Messungen der GLDH-Aktivität ergaben bei der infizierten, unbehandelten Gruppe des Hauptversuches (Durchschnittswurmbefall $75,2 \pm 16,2$ Parasiten) einen hoch signifikanten Anstieg 42 Tage p.i. (6. Woche p.i.) gegenüber der nicht infizierten, unbehandelten Kontrollgruppe in Höhe von $2,6 \pm 1,7$ mU/ml (s. Abb. 6 und Tab. 14).

Bei der infizierten, behandelten Gruppe wurde im Vergleich zur nicht infizierten, unbehandelten Kontrollgruppe ein leicht signifikanter Anstieg der Aktivität auf $2,4 \pm 1,8$ mU/ml zur 6. Woche p.i. festgestellt. Ebenfalls leicht signifikant war ein Anstieg zur 12. Woche p.i.

GLDH

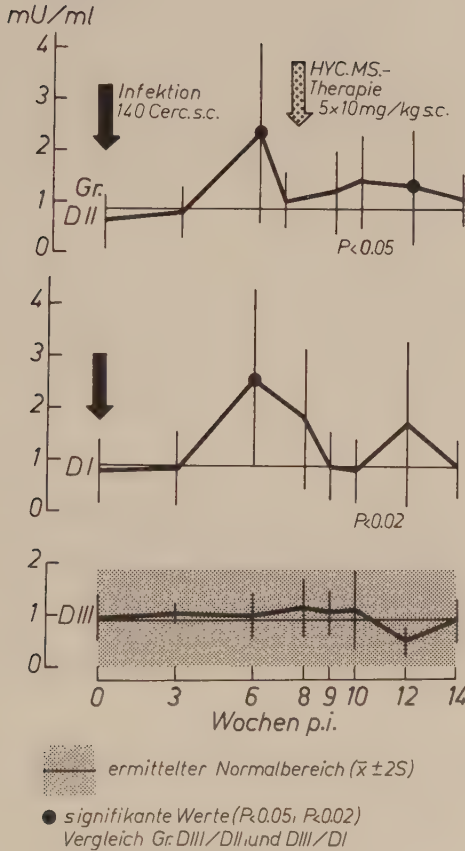


Abbildung 6: Darstellung der Enzymaktivität der GLDH im Serum von Schistosoma mansoni infizierten, unbehandelten (Gr.DI), infizierten, behandelten (Gr.DII; Hyc-ms.) und nicht infizierten, unbehandelten (Gr.DIII) Mastomys natalensis

e) Laktat-Dehydrogenase (LDH)

Aus 121 Messungen von 46 nicht infizierten, unbehandelten M. natalensis wurde eine durchschnittliche LDH-Aktivität im Serum von $325,2 \pm 97,9$ mU/ml ermittelt. Daraus resultiert ein Normalbereich von 129,4 - 521,0 mU/ml (s. Abb. 7).

In der infizierten, unbehandelten Gruppe des Vorversuchs (Durchschnittswurmbefall $52,4 \pm 19,8$ Parasiten) fiel lediglich ein leichter, nicht statistisch gesicherter Aktivitätsanstieg zur 6., 12. und 20. Woche p.i. auf. (s. Abb. 2 und Tab. 15)

In der infizierten, unbehandelten Gruppe des Hauptversuches (Durchschnittswurmbefall $58,7 \pm 8,9$ Parasiten) war nur ein leichter Anstieg der Aktivität ab der 8. Woche p.i. bis zur 12. Woche p.i. in den mittleren und oberen Normbereich zu sehen.

Ein signifikanter Anstieg der LDH-Aktivität trat lediglich in der 9. Woche p.i. (7 Tage nach Behandlungsbeginn) bei der infizierten, behandelten Gruppe im Vergleich zur nicht infizierten, unbehandelten Kontrollgruppe in Höhe von $512,0 \pm 62,1$ mU/ml auf (s. Abb. 7 und Tab. 16).

f) Prüfung der Lebertoxizität von Hycanthone-methansulfonat

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, konnte bei nicht infizierten M. natalensis eine durch den Aktivitätsanstieg der fünf untersuchten Serumenzyme GPT, GOT, SDH, GLDH' und LDH nachweisbare Lebertoxizität weder nach der Behandlung mit einer einfach curativen Dosis (10 mg/kg KGW sc. von Hycanthone-ms. über 5 Tage hinweg noch nach der Applikation der doppelten curativen Dosis (20 mg/kg Kgw sc.) des gleichen Chemotherapeutikums über einen fünftägigen Zeitraum ermittelt werden.

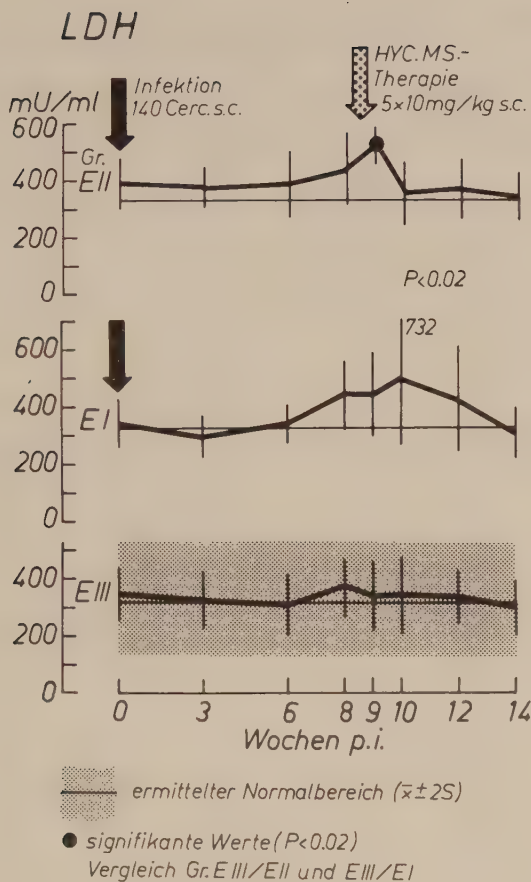


Abbildung 7: Darstellung der Enzymaktivität der LDH im Serum von Schistosoma mansoni infizierten, unbehandelten (Gr. EI), infizierten, behandelten (Gr. EII); Hyc-ms.) und nicht infizierten, unbehandelten (Gr. EIII) Mastomys natalensis

Tabelle 6: Prüfung der Lebertoxizität von Hycanthone-ms.
an M. natalensis mit Hilfe der Aktivitäts-
bestimmungen von Serumenzymen

Gruppe	Anzahl Tiere	unter- suchtes Enzym	Enzymaktivität in mU/ml Serum; $\bar{x} \pm s$				
			0.Tg.p. Therap.	7 Tg.p. ⁺ Therap.	14 Tg.p. Therap.	21 Tg.p. ⁺⁺ Therap.	28 Tg.p. Therap.
TA	6	GPT	6,7 $\pm$ 1,9	5,6 $\pm$ 2,3	6,6 $\pm$ 1,7	6,0 $\pm$ 1,2	5,5 $\pm$ 0,8
TB	6	GOT	30,6 $\pm$ 2,3	25,2 $\pm$ 3,0	28,9 $\pm$ 6,2	30,0 $\pm$ 6,6	27,7 $\pm$ 5,3
TC	6	SDH	3,0 $\pm$ 1,1	1,9 $\pm$ 1,4	1,4 $\pm$ 0,9	2,3 $\pm$ 1,1	2,8 $\pm$ 0,8
TD	6	GLDH	0,7 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 1,4	0,8 $\pm$ 0,5	1,0 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 2,3
TE	6	LDH	242,3 $\pm$	259,3 $\pm$	244,0 $\pm$	305,8 $\pm$	316,7 $\pm$
			95,9	101,0	100,4	70,8	71,2

+ : Vom 1.-5. Tg. subcutane Applikation von 10 mg/kg/Tg.Hycanthone-ms.

++ : Vom 15.-19.Tg.subcutane Applikation von 20 mg/kg/Tg.Hycanthone-ms.

Lediglich der ermittelte Durchschnittswert der leberspezifischen Glutamat-Dehydrogenase 14 Tage nach Beginn der Behandlung mit der doppelt curativen Dosis befand sich mit 2,0 $\pm$ 2,3 mU/ml leicht über der oberen Grenze des Normalbereiches und gibt den einzigen, nur schwachen Hinweis auf eine mögliche Lebertoxizität von Hycanthone-ms.

Todesfälle traten während der Versuchsdauer nicht auf.

Tabelle 7: Statistische Daten zur Untersuchung der Aktivität der Glutamatpyruvat-Transaminase im Serum von mit Schistosoma mansoni infizierten Mastomys natalensis (Vorversuch)

Gruppe	Woche p.i.	Grundgrößen		Vergleich der Gruppen	t-Test		
		N	$\frac{\text{mU/ml}}{\bar{x}}$	$\frac{\text{mU/ml}}{s}$	t	FG	p
A 9+10 ⁺	0	2	7,50	1,84			
	3	2	6,60	0,57			
	6	2	6,60	0,57			
	8	2	4,85	0,63			
	10	2	4,40	0,00			
	12	2	6,40	1,56			
	14	2	6,60	0,57			
	16	2	6,20	0,00			
	18	2	4,40	0,00			
	20	2	5,30	0,00			
A 1-8 ⁺⁺	0	8	7,76	2,53	0,134	8	>0,05
	3	8	6,84	1,85	0,174	8	>0,05
	6	7	9,60	2,29	1,756	7	>0,05
	8	8	7,36	3,33	1,017	8	>0,05
	10	6	5,42	2,33	0,587	6	>0,05
	12	5	9,32	3,69	1,035	5	>0,05
	14	5	7,68	1,56	0,910	5	>0,05
	16	5	6,44	0,84	0,382	5	>0,05
	18	5	6,70	1,82	1,154	4	>0,05
	20	5	9,08	2,29	2,206	5	>0,05

: Nicht infizierte, unbehandelte M. natalensis
 + : Mit 140 Cercarien infizierte, unbehandelte M. natalensis

Tabelle 8: Statistische Daten zur Untersuchung der Aktivität der Glutamatpyruvat-Transaminase im Serum von mit Schistosoma mansoni infizierten Mastomys natalensis (Hauptversuch)

Gruppe	Woche p.i.	Grundgrößen		Vergleich der Gruppen	t-Test		
		N	mU/ml x		t	FG	p
A IIII ⁺	0	9	5,09	1,15	0,803	17	> 0,05
	3	9	6,11	1,07	1,035	15	> 0,05
	6	9	6,61	1,67	2,254	17	< 0,05
	8	10	6,13	0,93	2,273	18	< 0,05
	9	9	6,71	2,23	1,096	16	> 0,05
	10	10	5,56	1,03	2,881	17	< 0,02
	12	9	4,78	1,23	1,853	16	> 0,05
	14	10	5,72	1,72	0,830	17	> 0,05
A I ⁺⁺	0	10	5,38	1,53	0,160	18	> 0,05
	3	9	5,39	2,29	0,190	15	> 0,05
	6	10	8,29	2,72	0,010	18	> 0,05
	8	9	6,08	2,27	1,221	17	> 0,05
	9	8	6,73	2,41	1,040	15	> 0,05
	10	10	6,20	2,88	1,548	17	> 0,05
	12	8	5,40	0,99	0,802	15	> 0,05
	14	6	5,57	1,97	0,521	13	> 0,05
A II ⁺⁺⁺	0	10	5,47	0,91	0,463	17	> 0,05
	3	8	5,56	1,12	0,855	16	> 0,05
	6	10	8,82	1,56	1,599	17	> 0,05
	8	10	5,10	1,09	0,064	17	> 0,05
	9	9	5,30	3,15	0,018	15	> 0,05
	10	9	8,18	2,67	0,662	18	> 0,05
	12	9	5,82	1,15	1,135	15	> 0,05
	14	9	5,12	1,39	0,160	14	> 0,05

+ : Nicht infizierte, unbehandelte Gruppe

++ : Infizierte, (140 Cerc. S. mansoni sc.) unbehandelte Gruppe

+++ : Infizierte, behandelte Gruppe (5x10 mg/kg Kgw. Hgc. ms.)

Tabelle 9: Statistische Daten zur Untersuchung der Aktivität der Glutamatoxalacetat-Transaminase im Serum von mit Schistosoma mansoni infizierten Mastomys natalensis (Vorversuch)

Gruppe	Woche p.i.	Grundgrößen		Vergleich der Gruppen	t-Test			
		N	mU/ml		t	FG	p	
			x					s
VB 9+10 ⁺	0	2	37,05	2,90				
	3	2	38,40	0,99				
	6	1	33,70	0,00				
	8	2	39,15	4,03				
	10	2	35,75	4,74				
	12	1	36,30	0,00				
	14	2	31,35	5,16				
	16	2	29,50	4,10				
	18	2	32,55	5,30				
	20	2	33,55	9,81				
VB 1-8 ⁺⁺	0	7	35,11	3,88	0,644	7	> 0,05	
	3	8	39,69	5,66	0,308	8	> 0,05	
	6	8	48,51	8,41	1,660	5	> 0,05	
	8	8	39,00	10,13	0,020	8	> 0,05	
	10	8	30,48	3,46	1,829	8	> 0,05	
	12	6	32,13	3,63	1,064	5	> 0,05	
	14	6	24,48	4,29	1,892	6	> 0,05	
	16	7	29,93	3,24	0,159	7	> 0,05	
	18	7	31,07	2,61	0,558	7	> 0,05	
	20	5	33,90	6,19	0,059	5	> 0,05	

+ : Nicht infizierte, unbehandelte M. natalensis

++ : Mit 140 Cercarien infizierte, unbehandelte M. natalensis

Tabelle 10: Statistische Daten zur Untersuchung der Aktivität der Glutamatoxalacetat-Transaminase im Serum von mit Schistosoma mansonii infizierten Mastomys natalensis (Hauptversuch)

Gruppe	Woche p.i.	Grundgrößen			Vergleich der Gruppen	t-Test		
		N	$\bar{x}$	s		t	FG	p
A IIII ⁺	0	9	31,96	4,96	A IIII/A II	2,127	17	<0,05
	3	8	27,01	4,82		0,252	14	>0,05
	6	9	30,03	4,42		3,474	17	<0,01
	8	10	31,05	4,90		2,527	18	<0,05
	9	9	32,01	6,73		0,918	16	>0,05
	10	9	28,90	5,10		3,419	16	<0,01
	12	6	29,75	6,45		2,000	13	>0,05
	14	9	31,61	4,11		0,658	16	>0,05
A I ⁺⁺	0	10	30,04	4,41	A II/A I	1,476	18	>0,05
	3	9	30,74	9,80		1,116	15	>0,05
	6	10	43,41	17,24		0,239	18	>0,05
	8	9	30,08	7,61		1,481	17	>0,05
	9	9	29,91	7,35		0,304	16	>0,05
	10	10	26,37	4,57		4,712	17	<0,001
	12	8	34,76	9,36		0,735	15	>0,05
	14	6	29,92	7,98		0,845	13	>0,05
A II ⁺⁺⁺	0	10	26,59	5,93	A IIII/A I	0,893	17	>0,05
	3	8	26,36	5,47		0,974	15	>0,05
	6	10	41,93	9,36		2,257	17	<0,05
	8	10	26,03	3,93		0,334	17	>0,05
	9	9	28,81	8,00		0,632	16	>0,05
	10	9	38,00	6,15		1,141	17	>0,05
	12	9	37,98	8,55		1,121	14	>0,05
	14	9	33,83	9,25		0,543	13	>0,05

+ : Nicht infizierte, unbehandelte Gruppe

++ : Infizierte, (140 Cerc. S. mansonii s.c.) unbehandelte Gruppe

+++ : Infizierte, behandelte Gruppe (5x10 mg/kg Kgw. Hyc-ms.)

Tabelle 11: Statistische Daten zur Untersuchung der Aktivität der Sorbit-Dehydrogenase im Serum von mit Schistosoma mansoni infizierten Mastomys natalensis (Vorversuch)

Gruppe	Woche p.i.	Grundgrößen			Vergleich der Gruppen	t-Test		
		N	mU/ml			t	FG	p
			$\bar{x}$	s				
VC 9+10 ⁺	0	2	3,16	0,70				
	3	2	3,05	0,10				
	6	2	3,01	0,20				
	8	2	3,15	0,00				
	10	2	2,47	0,42				
	12	2	2,27	0,97				
	14	2	2,66	0,55				
	16	1	2,96	0,00				
	18	2	3,01	0,00				
	20	2	3,20	0,00				
VC 1-8 ⁺⁺	0	8	2,46	0,92		0,989	8	>0,05
	3	6	2,81	1,62		0,199	6	>0,05
	6	8	5,81	1,25		3,024	8	<0,02
	8	8	4,46	0,94		1,885	8	>0,05
	10	8	5,41	3,75		1,048	8	>0,05
	12	7	3,01	1,19	VC 1-8/ VC 9+10	0,795	7	>0,05
	14	6	3,30	0,81		1,014	6	>0,05
	16	5	3,31	1,09		0,293	4	>0,05
	18	4	3,52	0,37		1,838	4	>0,05
	20	4	4,46	0,62		2.710	4	>0,05

+ : Nicht infizierte, unbehandelte M. natalensis

++ : Mit 140 Cercarien infizierte, unbehandelte M. natalensis

Tabelle 12: Statistische Daten zur Untersuchung der Aktivität der Sorbit-Dehydrogenase im Serum von mit Schistosoma mansoni infizierten Mastomys natalensis (Hauptversuch)

Gruppe	Woche p.i.	Grundgrößen		Vergleich der Gruppen	t-Test		
		N	$\bar{x}$ mU/ml		t	FG	p
C III ⁺	0	9	2,45	C III/C II	2,285	17	< 0,05
	3	8	3,52		0,898	15	> 0,05
	6	10	3,28		4,278	18	< 0,001
	8	10	2,99		4,815	18	< 0,001
	9	8	3,47		3,032	16	< 0,01
	10	10	3,86		2,671	18	< 0,02
	12	8	3,11		1,732	16	> 0,05
	14	9	3,36		0,105	17	> 0,05
C I ⁺⁺	0	10	2,68	C II/C I	0,795	18	> 0,05
	3	8	3,15		0,281	15	> 0,05
	6	10	7,24		1,192	18	> 0,05
	8	10	4,50		1,425	18	> 0,05
	9	10	4,55		1,238	18	> 0,05
	10	10	3,21		1,628	18	> 0,05
	12	9	2,18		3,778	17	< 0,002
	14	9	2,67		0,963	17	> 0,05
C II ⁺⁺⁺	0	10	3,00	C III/C I	0,484	17	> 0,05
	3	9	2,98		0,542	14	> 0,05
	6	10	8,97		5,924	18	< 0,001
	8	10	5,53		1,997	18	> 0,05
	9	10	5,72		1,311	16	> 0,05
	10	10	5,64		0,966	18	> 0,05
	12	10	4,25		2,122	15	> 0,05
	14	10	3,43		0,912	16	> 0,05

+ : Nicht infizierte, unbehandelte Gruppe

++ : Infizierte, (140 Cerc. S. mansoni sc.) unbehandelte Gruppe

+++ : Infizierte, behandelte Gruppe (5x10 mg/kg Kgw. Hyc-ms)

Tabelle 13: Statistische Daten zur Untersuchung der Aktivität der Glutamat-Dehydrogenase im Serum von mit Schistosoma mansoni infizierten Mastomys natalensis (Vorversuch)

Gruppe	Woche p.i.	Grundgrößen			Vergleich der Gruppen	t-Test		
		N	$\bar{x}$	s		t	FG	p
VD 9+10 ⁺	0	2	0,92	0,00				
	3	2	1,27	0,26				
	6	2	0,66	0,44				
	8	2	0,93	0,20				
	10	1	0,87	0,00				
	12	1	1,06	0,00				
	14	1	0,87	0,00				
	16	1	1,06	0,00				
	18	-	-	-				
	20	1	0,49	0,00				
VD 1-8 ⁺⁺	0	8	0,68	0,66		0,491	8	>0,05
	3	8	1,36	0,85		0,142	8	>0,05
	6	7	1,70	1,23		1,127	7	>0,05
	8	6	1,62	1,23		0,751	6	>0,05
	10	8	0,98	0,64		0,151	7	>0,05
	12	7	1,05	0,61	VD 1-8/ VA 9+10	0,015	6	>0,05
	14	6	0,86	0,59		0,016	5	>0,05
	16	6	0,65	0,45		0,044	5	>0,05
	18	6	0,83	0,77		-	-	-
	20	6	1,52	1,39		0,686	5	>0,05

+ : Nicht infizierte, unbehandelte M. natalensis

++ : Mit 140 Cercarien infizierte, unbehandelte M. natalensis

Tabelle 14: Statistische Daten zur Untersuchung der Aktivität der Glutamat-Dehydrogenase im Serum von mit Schistosoma mansoni infizierten Mastomys natalensis (Hauptversuch)

Gruppe	Woche p.i.	Grundgrößen		Vergleich der Gruppen	t-Test			
		N	mU/ml		t	FG	p	
			$\bar{x}$	s				
D III ⁺	0	9	0,96	0,44	D III/D II	1,497	17	> 0,05
	3	9	1,06	0,17		1,511	17	> 0,05
	6	10	0,99	0,45		2,367	18	< 0,05
	8	9	1,14	0,57		0,428	17	> 0,05
	9	8	1,04	0,41		0,659	16	> 0,05
	10	9	1,11	0,75		0,840	16	> 0,05
	12	8	0,51	0,28		2,143	15	< 0,05
	14	10	0,89	0,44		0,885	16	> 0,05
D I ⁺⁺	0	10	0,80	0,63	D II/D I	0,608	18	> 0,05
	3	10	0,85	0,69		0,221	18	> 0,05
	6	10	2,62	1,69		0,350	18	> 0,05
	8	10	1,80	1,35		1,670	18	> 0,05
	9	9	0,91	0,66		0,997	17	> 0,05
	10	8	0,81	0,61		1,653	15	> 0,05
	12	9	1,72	1,59		0,543	16	> 0,05
	14	8	0,84	0,53		0,952	14	> 0,05
D II ⁺⁺⁺	0	10	0,85	0,46	D III/D I	0,634	17	> 0,05
	3	10	0,79	0,51		0,887	17	> 0,05
	6	10	2,35	1,76		2,947	18	< 0,01
	8	10	1,03	0,55		1,359	17	> 0,05
	9	10	1,24	0,77		0,480	15	> 0,05
	10	9	1,44	0,91		0,897	15	> 0,05
	12	9	1,37	1,10		2,116	15	> 0,05
	14	8	1,09	0,52		0,219	16	> 0,05

+ : Nicht infizierte, unbehandelte Gruppe

++ : Infizierte, (140 Cerc. S. mansoni sc.) unbehandelte Gruppe

+++ : infizierte, behandelte Gruppe (5x10 mg/kg Kgw.Hyc-ms.)

Tabelle 15: Statistische Daten zur Untersuchung der Aktivität der Lactat-Dehydrogenase im Serum von mit Schistosoma mansoni infizierten Mastomys natalensis (Vorversuch)

Gruppe	Woche p.i.	Grundgrößen			Vergleich der Gruppen	t-Test		
		N	mU/ml $\bar{x}$	s		t	FG	p
VE 9+10 ⁺	0	2	309,00	165,46				
	3	2	285,50	36,06				
	6	2	291,50	129,40				
	8	2	285,50	36,06				
	10	2	315,00	77,78				
	12	2	350,00	86,27				
	14	2	225,00	36,06				
	16	1	216,00	0,00				
	18	2	270,00	26,87				
	20	2	280,00	28,28				
VE 1-8 ⁺⁺	0	8	288,25	65,17		0,311	8	>0,05
	3	8	247,30	46,37		1,072	8	>0,05
	6	8	335,38	163,32		0,348	8	>0,05
	8	8	293,50	69,94		0,133	8	>0,05
	10	8	289,50	84,88		0,384	8	>0,05
	12	6	265,17	91,60	VE 1-8/ VE 9+10	1,145	6	>0,05
	14	6	201,33	48,71		0,632	6	>0,05
	16	6	314,33	111,21		0,819	5	>0,05
	18	3	253,00	93,21		0,240	3	>0,05
	20	4	356,00	135,58		0,742	4	>0,05

+ : Nicht infizierte, unbehandelte M. natalensis

++ : Mit 140 Cercarien infizierte, unbehandelte M. natalensis

Tabelle 16: Statistische Daten zur Untersuchung der Aktivität der Lactat-Dehydrogenase im Serum von mit Schistosoma mansoni infizierten Mastomys natalensis (Hauptversuch)

Gruppe	Woche p.i.	Grundgrößen ⁺⁺⁺⁺		Vergleich der Gruppen	t-Test		
		N	mU/ml $\bar{x}$ s		t	FG	p
E III ⁺	0	9	349,0 93,4	E III/E II	0,883	17	>0,05
	3	10	327,2 97,3		1,072	16	>0,05
	6	9	309,0 100,0		1,403	17	>0,05
	8	10	376,1 106,7		0,916	18	>0,05
	9	8	338,5 125,9		3,835	16	<0,002
	10	8	343,8 134,0		0,157	16	>0,05
	12	8	335,9 88,6		0,416	15	>0,05
E I ⁺⁺	14	9	297,8 96,7	E II/E I	0,689	16	>0,05
	0	10	347,5 87,1		0,977	18	>0,05
	3	10	297,2 75,7		2,148	16	<0,05
	6	10	337,8 66,8		0,983	18	>0,05
	8	10	437,2 82,6		0,266	18	>0,05
	9	10	436,8 150,8		1,458	18	>0,05
	10	10	499,3 232,4		2,009	18	>0,05
E II ⁺⁺⁺	12	9	420,9 186,9	E III/E I	0,915	16	>0,05
	14	8	303,0 88,3		0,578	15	>0,05
	0	10	386,4 91,0		0,036	17	>0,05
	3	8	370,6 67,1		0,770	18	>0,05
	6	10	380,1 118,6		0,746	17	>0,05
	8	10	424,4 128,1		1,432	18	>0,05
	9	10	512,0 62,1		1,476	16	>0,05
	10	10	334,5 115,3		1,677	16	>0,05
	12	9	355,6 104,6		1,172	15	>0,05
	14	9	327,1 83,5		0,116	16	>0,05

- + : Nicht infizierte, unbehandelte Gruppe
 ++ : Infizierte, (140 Cerc. S.mansoni sc.) unbehandelte Gruppe
 +++ : Infizierte, behandelte Gruppe (5x10 mg/kg Kgw. Hyc-ms.)
 ++++ : Sämtliche Werte wurden auf eine Stelle nach dem Komma auf- bzw. abgerundet.

IV. VERGLEICHENDE BEURTEILUNG UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE

A) Zu den Infektionsergebnissen

Nach ersten Berichten über natürliche S. mansoni- Infektionen der M. natalensis (SCHWETZ, 1954, 1955; PITCHFORD, 1959; PITCHFORD und VISSER, 1962) wurde die Eignung dieses Nagers als Modellwirt für die experimentelle Schistosomiasis überprüft (SCHWETZ, 1955; LURIE und MEILLON, 1956; OETTLER, DE MEILLON und LAZER, 1959; SMITHERS und TERRY, 1965; CHEEVER, 1965; v. LICHTENBERG, SMITH und CHEEVER, 1967; TEXDORF, 1967; LÄMMLER, ZAHNER und TEXDORF, 1968; PETRANYI, 1969; LÄMMLER und PETRANYI, 1970, 1971).

Die sehr hohen Ansitzraten, die relativ niedrige Sterblichkeit, die verhältnismäßig problemlose Züchtung, Haltung und Behandlung der Mastomys sowie wirtschaftliche Kriterien (niedriger Futterverbrauch, gute Verträglichkeit der Tiere untereinander und die daraus resultierende Raumeinsparung) lassen dieses Versuchstier als hervorragenden Nagetier-Endwirt für S. mansoni erscheinen. Diese seit längerem im hiesigen Institut gemachten Erfahrungen wurden auch mit dieser Arbeit bestätigt.

Die in den eigenen Versuchen festgestellte durchschnittliche Anzahl der Parasiten pro Tier ($63,0 \pm 17,1$ Parasiten bei einer Infektion mit ca. 140 Cercarien von S. mansoni sc.), entsprechend einer Ansitzrate von $45,0 \pm 12,2\%$, entspricht in etwa den Infektionsergebnissen von 45,4% bei SMITHERS und TERRY (1965), von 16,5-45,4% bei LÄMMLER et al. (1969) und von 50,8% bei LÄMMLER und PETRANYI (1970, 1971). Ähnlich gute Infektionserfolge konnten bei anderen Nagern bisher nicht beobachtet werden. Beispielsweise werden für Albinomäuse nach vergleichbaren Infektionen 17,5 - 39,2% (SMITHERS und TERRY, 1965; LÄMMLER, ZAHNER und TEXDORF, 1968) für Goldhamster 22,4 - 27,1% (LÄMMLER und Mitarbeiter, 1968) und für Ratten 11,4% (SMITHERS und TERRY, 1965) als Rückgewinnungsrate angegeben.

Auch die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Sterblichkeitsraten von 32,5% (13 von 40 Tieren, vergl. Tab. 2) bei einer Infektionsdauer über 20 Wochen und von 17,5% (7 von 40 Tieren, vergl. Tab. 2) bei einer Infektionsdauer über 14 Wochen müssen im Hinblick auf die hohe Wurmbürde der Mastomys im Vergleich zu anderen Nagern als gering angesehen werden. Beispielsweise gibt TEXDORF (1967) in seinen vergleichenden Infektionsversuchen für Mastomys, Albinomäuse und Goldhamster ein Verhältnis der Mortalität von 4 : 6 : 8 an. Entsprechend den in den eigenen Versuchen gemachten Beobachtungen sah TEXDORF trotz einer beträchtlichen Wurmbürde selten krank erscheinende M. natalensis, stellte aber dabei bei Hamstern nach Ablauf der Präpatenz starken Durchfall fest.

Der Erfolg der Infektion ließ sich durch die Eiausscheidung 55 Tage p.i. sicher kontrollieren, wobei jedoch Schlüsse auf zu erwartende Sektionsergebnisse nur bedingt möglich sind. (vergl. Tab. 4). Nur bei stark unterschiedlichem Parasitenbefall waren deutliche Abweichungen in der Quantität der ausgeschiedenen Eier zu konstatieren. Bei ungünstigen Geschlechterverhältnissen der Parasiten (Gruppe D, vergl. Tab. 4) war ein solcher Zusammenhang naturgemäß noch undeutlicher.

Als guter Frühindikator für eine ausreichend starke Infektion könnte sich die Prüfung der quantitativen Eosinophilie zum Zeitpunkt der Präpatenz (41 - 42 Tage p.i. nach LÄMMLER, ZAHNER und TEXDORF, 1968) erweisen (SCHUSTER, unveröff.), wobei die Eikontrolle zu einem etwas späteren Termin eine weitere unterstützende Aussage darstellen würde. Durch Berücksichtigung dieser beiden Kriterien könnte ein wegen der zu erwartenden niedrigen Ansitzrate schlecht vergleichbarer Chemotherapieversuch frühzeitig abgebrochen werden, oder es könnten evtl. Tiere mit voraussichtlich geringer Streuung in der Wurmbürde herausselektiert werden, um an ihnen dann eine sicherlich exaktere, quantitative Prüfung von schistosomiciden Substanzen zu gewährleisten.

Die meisten Parasiten hielten sich in den Mesenterialvenen und in der Pfortader auf (vergl. Tab. 4). In den Mesenterialvenen war das Verhältnis der Geschlechter ausgeglichen, während sich in der Pfortader ebenso wie in der Leber mehr männliche als weibliche Schistosomen zeigten. Auch TEXDORF (1967) und PETRANYI (1969) fanden in den Mesenterialvenen und in der Pfortader ab 59 Tage p.i. den überwiegenden Teil der Würmer, wobei von PETRANYI (1969) eine ähnliche gleichmäßige Geschlechtsverteilung in den Mesenterialvenen und vermehrt männliche Parasiten in Pfortader und Leber festgestellt wurden. Die unterschiedliche Lokalisation der Schistosomen mag im Zusammenhang mit dem Nahrungs- und Sauerstoffangebot in den bei der Sektion berücksichtigten Gefäßgebieten stehen.

B) Zur schistosomiciden Wirkung von Hycanthone-methansulfonat

In der vorliegenden Arbeit ergab sich bei der Behandlung mit $5 \times 10 \text{ mg/kg Kgw.}$ Hycanthone-methansulfonat über 5 Tage (subcutan) eine durchschnittliche chemotherapeutische Wirksamkeit von $95,9 \pm 1,4\%$. LÄMMLER und PETRANYI (1970, 1971) fanden mit einer 96,9%igen Reduktion der Parasiten eine geringfügig höhere Wirksamkeit bei niedrigerer Dosis ($5 \times 8 \text{ mg/kg Kgw. sc.}$) bei ebenfalls experimentell ($100 \pm 20 \text{ Cerc. v. S. mansoni sc.}$) infizierten Mastomys. Damit erwies sich dieses Präparat bei LÄMMLER und PETRANYI 5-6 mal wirksamer als Hycanthone-base (oral).

BERBERIAL et. al. (1967 a, b) sowie PELLEGRINO und KATZ (1969) prüften Hycanthone-base und Hycanthone-sulfamat an experimentell infizierten Albinomäusen und Goldhamstern bzw. letztere nur an Mäusen. Die verschiedenen Formen des Präparates (Base oder Salze) außer acht gelassen, wäre bei einem Vergleich dieser Versuchsergebnisse mit denen von LÄMMLER und PETRANYI (1970, 1971) Hycanthone bei parenteraler (im. oder sc.) Applikation im Hamster ca. 4-mal besser wirksam als in Mastomys bzw. 8-mal besser wirksam als in Albinomäusen.

Die ausgezeichnete schistosomicide Eigenschaft von Hycan-thone-methansulfonat wurde auch bei der klinischen Prüfung am Menschen von KATZ, PELLEGRINO und OLIVEIRA (1969) und CLARKE, BLAIR und WEBER (1969) bestätigt, wobei sich als optimale Applikationsart bezüglich Wirkung und Verträglichkeit die einmalige intramuskuläre Injektion der Substanz herausstellte. Die hierbei oft festgestellte örtliche Unverträglichkeit des Präparates war in den vorliegenden Untersuchungen bei keiner behandelten Mastomys zu beobachten.

Bei der Sektion der behandelten Mastomys wurden fast ausschließlich kleine weibliche, "infantil" erscheinende Parasiten unter den überlebenden Schistosomen gefunden. Damit stehen die eigenen Befunde in Übereinstimmung mit LÄMMLER und PETRANYI (1970, 1971), LEE und CHEEVER (1970) und YARINSKY, HERNANDEZ und DENNIS (1970 b).

Für die unterschiedliche Wirkung auf die Geschlechter könnte auch der frühe Zeitpunkt der Behandlung eine Rolle spielen, da evtl. 6 - 14 Tage nach der Präpatenz nicht bei allen weiblichen Parasiten eine gleichmäßige Entwicklung der Geschlechtsorgane vorhanden ist. Die Muttersubstanz von Hycan-thone, das MIRACIL D, greift je in erster Linie durch seine karyostatische Wirkung an den Geschlechtszellen der Würmer an, was sich in einer sichtbaren Mitosehemmung ausdrückt (GÖNNERT, 1955).

C) Zur Aktivitätsbestimmung von Serumenzymen

1. Im Verlauf der Schistosoma mansoni-Infektion

Die ermittelten Enzymaktivitäten im Hauptversuch (Gruppen A, C, D und E; vergl. Tab. 1) waren lediglich leicht bis mäßig zu bestimmten Zeitpunkten nach der Infektion erhöht. Bei der Beurteilung dieser Anstiege fallen vor allem die Aktivitätsanstiege zur 6. Woche p.i. auf (vergl. Tab. 17).

Zu diesem Zeitpunkt zeigte die GPT eine Erhöhung zur oberen Norm bzw. einen leicht signifikanten Anstieg, die GOT eine leicht bis hochsignifikante Erhöhung, die SDH durchweg hoch signifikante Anstiege, sowie die GLDH leicht bis hochsignifikante Erhöhungen der Serumaktivitäten. Lediglich die Aktivitäten der LDH im Serum zeigten sich weder zu diesen noch zu einem sonstigen Untersuchungstermin erhöht (vergl. Tab. 17).

Tabelle 17: Veränderungen der Enzymaktivitäten im Hauptversuch (Gruppen A, C, D und E)

Wo- che p.i.	Untersuchte Enzyme									
	GPT		GOT		SDH		GLDH		LDH	
	in- fiz.		in- fiz.		in- fiz.		in- fiz.		in- fiz.	
	in- fiz.	be- hand.	in- fiz.	be- hand.	in- fiz.	be- hand.	in- fiz.	be- hand.	in- fiz.	be- hand.
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	(+-)	+	+	+++	+++	+++	+++	+	-	-
8	-	→+	-	→+	-	→+++	(+-)	→-	-	→-
9	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	++
10	-	++	-	+++	-	++	-	-	-	-
12	-	-	-	(+-)	-	-	(+-)	+	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(+-) : nicht signifikanter Anstieg zur oberen Norm oder über den Normalbereich hinaus ($p > 0,05$)

+

 : leicht signifikanter Anstieg ($p < 0,05$)

++

 : signifikanter Anstieg ($p < 0,02$)

+++

 : hoch signifikanter Anstieg ($p < 0,01$)

→

 : Beginn der 5-tägigen Therapie mit 10 mg/kg Kgw. Hycan-thone-methansulfonat sc. täglich.

Solche gleichlaufenden Anstiege der Aktivität von verschiedenen Zellenzymen wurden im normalen Infektionsablauf ohne chemotherapeutisches Eingreifen zu keinem anderen Zeitpunkt beobachtet. In den weiteren Wochen nach Ablauf der Präpatenz

(ca. 41 - 42 Tage p.i., LÄMMLER, ZAHNER und TEXDORF, 1968) war lediglich bei einzelnen Tieren eine Erhöhung der Serumaktivität festzustellen. Dadurch wurden aber nur geringfügige Änderungen der Durchschnittsaktivität einer Versuchsgruppe verursacht.

Unterstützt wird die Beobachtung eines übereinstimmenden Aktivitätsanstieges 6 Wochen p.i. durch die Ergebnisse des Vorversuches (Gruppen VA, VB, VC, VD und VE; vergl. Tab. 1), wo außer bei LDH eine deutliche Tendenz (GPT, GOT, GLDH) oder eine signifikante Erhöhung (SDH) festgestellt wurde (vergl. Abs. 2). In diesem bis 20 Wochen p.i. verlaufenden Versuch waren außerdem übereinstimmende, wenn auch nicht signifikante Anstiege zum oberen Normbereich in der späten chronischen Phase 20 Wochen p.i. zu sehen. Die in diesen Gruppen im Vergleich zum Hauptversuch nur undeutlichen Aktivitätserhöhungen dürften auf die niedrigeren Wurmbürden (vergl. Tab. 4) zurückzuführen sein.

Offensichtlich besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen Aktivitätserhöhungen der untersuchten Enzyme im Serum und dem Beginn der Eiablage. Bei Mäusen sind Daten über Zeitpunkt des Auftretens von Eiern im Gewebe, Eiausscheidung und Schicksal der in die Organe eingeschwemmten Eier bekannt. So stellte KLOETZEL (1967) bei dem von ihm verwendeten Stamm von Albino-mäusen die erste Eiausscheidung ab dem 53. Tag p.i. und die ersten Eier in Leber und Intestinum ab 43. Tag p.i. fest. Unter der Voraussetzung, daß die von den Schistosomenweibchen produzierten Eier in Mastomys etwa so viel Zeit benötigen, um durch die Darmwand in das Lumen zu gelangen wie bei Mäusen, würden bei der M. natalensis ungefähr ab dem 31.-32. Tag p.i. die ersten Eier mit dem Blutstrom in die Leber verschleppt.

Die Eier von S. mansoni sind im Augenblick der Eiablage noch nicht embryoniert, da der Aufenthalt des Eies im Uterus bei diesem Trematoden nur kurz ist. Das Miracidium entwickelt sich auch in Eiern, die in Organe eingeschwemmt werden, hat

aber nach GÖNNERT (1955) dort nur eine maximale Lebensdauer von 2 1/2 - 3 Wochen.

Die unreifen Eier verursachen nach KLOETZEL (1969) weitaus weniger ausgeprägte Schädigungen im Leberparenchym als die reifen. Bei den letzteren Eistadien stellte er als Ausdruck einer frühen Reaktion des Gewebes häufig Nekrosen fest, während bei unreifen Eiern exsudative Stadien von Eigranulomen überwogen. Diese von KLOETZEL beobachteten erheblicheren Gewebsschädigungen durch reife Schistosomeneier, ließen diesen Autor schließen, daß solche Veränderungen auf ein vom Embryo produziertes Sekret zurückzuführen sind ("toxische" Schädigungen). Mit Dauer der Infektion nehmen exsudative und produktive Erscheinungsformen der Eigranulome mehr und mehr zu (GÖNNERT, 1955; KLOETZEL, 1969). Weitere toxische Leberschädigungen können durch die Stoffwechselprodukte der Parasiten sowie durch alle Zerfallsprodukte der Würmer und ihrer Eier zustande kommen.

Aus dem klinischen Bild bei der menschlichen Schistosomiasis muß auf eine stärkere Toxineinwirkung mit Abschluß der Präpatenz geschlossen werden. Ein Teil der beobachteten Reaktionen ist nach GÖNNERT (1955) auch allergischer Natur. Sie werden in der toxämischen Phase als eine hyperergische Allgemeinreaktion des sensibilisierten Wirtsorganismus auf die beginnende Infarzierung der Organe durch Eier gedeutet (vergl. NAUCK, 1967).

Eine Schädigung der Leber durch spontan abgestorbene Parasiten ist bei der Mastomys weitgehend auszuschließen. Bei zahlreichen Sektionen wurden nur in ganz vereinzelt Fällen spontan abgestorbene Schistosomen gefunden. Das Wirt-Parasit-Verhältnis kann bei der M. natalensis, zumindest in den ersten Monaten nach der Infektion, als noch ausgeglichener angesehen werden als bei der Albinomaus. CHEEVER (1961) spricht von Menschen und der Maus als von gut adaptierten Wirten und hält dabei eine entsprechende Genese der Leberparenchymschädigung für unwahrscheinlich.

Alle der aufgeführten Möglichkeiten einer Leberzellirritierung oder -zerstörung, also auf Grund mechanischer, toxischer und allergischer Einwirkungen, sind sicherlich in verschiedenem Ausmaß an einem vermehrten Enzymübertritt in das Plasma bzw. Serum beteiligt. Einerseits kann angenommen werden, daß zum Ende der Präpatenz toxische und allergische Ursachen - auch durch eine größere Stoffwechselintensität der Würmer um den Zeitraum der beginnenden Fertilität - sich maßgeblich auswirken, andererseits stellt auch die frische Eiminfarzierung einen erheblichen Schadfaktor dar.

Die Untersuchungen von GARSON, DURAN und WILLIAMS (1957) und SADUN und WILLIAMS (1966) ergaben übereinstimmend im Gegensatz zu den in der eigenen Arbeit gemachten Beobachtungen im Serum von experimentell infizierten Albinomäusen eine Transaminasenaktivitätserhöhung über mehrere Wochen der Infektionsdauer hinweg. GARSON und Mitarbeiter fanden bei den mit ca. 125 Cercarien von S. mansoni relativ stark infizierten Mäusen schon einen S-GOT-Anstieg ab der 4. Woche p.i. fortlaufend bis zur 10. Woche p.i. mit dem Maximum in der 8. Woche p.i.. SADUN und WILLIAMS beobachteten bei schwach infizierten Mäusen (1-5 Parasiten pro Tier) einen Enzymaktivitätsanstieg ab der 8. Woche p.i. und bei stärker infizierten Tieren (6-41 Parasiten und mehr) schon ab der 6. Woche p.i.. Die Aktivitätserhöhungen zeigten sich in der 6. Woche p.i. in den stärker infizierten Gruppen am ausgeprägtesten, lagen aber bis zur 10. Woche p.i. noch deutlich über den Vergleichswerten der nicht infizierten Kontrollen.

Im Vergleich zu den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Werten sind besonders die über einen längeren Zeitraum beobachteten Enzymaktivitätsanstiege im Serum der infizierten Tiere auffallend. Aus den Untersuchungen von SADUN und WILLIAMS an Mäusen mit geringerer Wurmbürde müßte gegenüber der Mastomys eine höhere Empfindlichkeit der Albinomaus bezüglich der Enzymaktivitätserhöhung hervorgehen, wenn man eine ähnliche intrazelluläre GOT und GPT-Konzentration bei Mastomys

und Albinomäusen annimmt. Wegen fehlender Grundlagen kann diese Aussage allerdings nicht weiter präzisiert werden.

Die Aktivitätsanstiege von S-GPT und S-GOT in den eigenen Untersuchungen waren nur zum Ende der Präpatenz und auch dort trotz hoher Wurmbürde lediglich mäßig vorhanden. Erhöhungen im weiteren Infektionsablauf wurden nur bei Einzeltieren beobachtet und sind wahrscheinlich auf akute Schübe in der chronischen Phase zurückzuführen.

Jedoch muß bei der Beurteilung der Aktivitätsanstiege der Transaminasen sowie der anderen untersuchten Enzyme beachtet werden, daß eine Untersuchung frischer Seren aus arbeits-technischen Gründen nicht vorgenommen werden konnte. Die Seren wurden 2-3 Monate vor den Messungen bei -18°C gelagert. Daher müssen bei der Bewertung Aktivitätsverluste berücksichtigt werden. Auch könnten die gegenüber früheren Untersuchungen in jüngster Zeit (beim Menschen) festgestellten, teilweise erheblich niedrigeren Halbwertszeiten einiger Serumenzyme (BÄR und OHLENDORF, 1970) eine weitere Erklärung für die in der eigenen Arbeit beobachteten mäßigen Aktivitätsanstiege sein.

Nach CHEEVER (1969) kann die Zahl der in die Leber eingeschwemmten Eier bei verschiedenen Stämmen von Versuchstieren und erst recht bei verschiedenen Species variieren. Eine unterschiedliche Eiverteilung läßt sich auch auf Grund eigener Erfahrungen vermuten, da bei der Sektion der Mastomys makroskopische, ins Auge fallende Veränderungen die Eigranulome des Dünndarms darstellen, während bei der Albinomaus die Leberveränderungen erheblicher sind. Ebenfalls aus eigenen Beobachtungen läßt sich eventuell auf eine verschiedene Reaktionslage im weiteren Verlauf der Infektion schließen. Aus den aus Albinomäusen zur Infektion der Zwischenwirte gewonnenen Eier schlüpften auch nach länger andauerndem Befall mit Schistosomen noch genügend infektionstüchtige Miracidien, während dies bei 4-5 Monaten p.i. seziierten Mastomys nur in geringem Ausmaße der Fall war.

Eine unterschiedliche funktionelle Gefäßversorgung des Menschen und der Maus im Vergleich zur Ratte erwähnte CHEEVER (1961). Da die Stellung der Mastomys in der Systematik noch nicht eindeutig geklärt und keine Untersuchungen über die Gefäßverteilung in der Leber vorliegen, kann nur vermutet werden, daß evtl. auch ein solcher Unterschied zwischen M. natalensis und Albinomaus besteht.

So könnten diese Diskrepanzen in den Ergebnissen der Serumenzymatischen Studien bei Albinomäusen und Mastomys auf eine höhere Empfindlichkeit der Maus gegenüber von Parasiten stammenden, schädigenden Produkten, auf eine unterschiedliche Verteilung der in die Organe und das Intestinum eingeschwemmten Eier auf eine anscheinend vorhandene verschiedene Reaktionslage der Versuchstiere und möglicherweise auf variierende Gefäßversorgung der Leber zurückzuführen sein.

In den eigenen Untersuchungen stellte sich heraus, daß die beim Menschen leberspezifische SDH (vergl. SCHMIDT und SCHMIDT, 1969) eine eingetretene Leberzellschädigung am deutlichsten zum Ausdruck bringt, während die relativ unspezifische LDH bei dieser Infektionsstärke keine Aussage zuläßt. Die beim Menschen als leberspezifisch angesehene GLDH zeigte ebenfalls signifikante Anstiege zum Ende der Präpatenz. Jedoch waren die Aktivitäten aller untersuchten Enzyme im Serum bei weitem nicht in dem Maße erhöht, wie es bei akuten infektiösen Hepatitiden aus der Humanmedizin bekannt ist.

Ähnliche Hyperenzymämien treten in ebenfalls akuten Phasen anderer leberschädigender parasitärer Erkrankungen auf. So beobachteten LÄMMLER und KLÖPFER (1967) bei der experimentellen Opisthorchiasis des Hundes 21 Tage p.i. - dem Ende der Präpatenz entsprechend - Transaminasenerhöhungen im Serum von infizierten Hunden. Dabei ist wahrscheinlich hier als ursächlich für den Enzymaktivitätsanstieg in erster Linie eine toxische Genese anzunehmen. Die bei der experimentellen Fasciolose beobachteten, deutlichen Enzymaktivitätsanstiege

in der akuten Phase der Leberegelerkrankung (THORPE, 1965; THYSSEN, 1970), der Hauptwanderungsaktivität der Egel durch die Leber, wurden wahrscheinlich zum größten Teil durch die bei der Parenchymdurchwanderung entstehende Leberzelldestruktion hervorgerufen.

Die zahlreichen aus der Literatur bekannten Daten von Enzymaktivitätsbestimmungen bei der Schistosoma mansoni-Infektion des Menschen sind sehr unterschiedlich. Teils wurden keine oder nur mäßige Anstiege zu verschiedenen Phasen der Infektion und bei variierenden Krankheitsbildern beobachtet (HIGAZI, FAHMY und KADDAH, 1960; PAUTRICEL, TRIBOULEY und DURET, 1963; MAYRINC und NEVES, 1965; PUCCI und RINALDI, 1969 a, b; GHANEM, GUIRGIS und EL-SAWY 1970), teils wurden recht erhebliche Veränderungen festgestellt (HIGAZI, FAHMY und KADDAH, 1960; SAIF et al., 1964; SPITAEELS und BOUNAMEAUX, 1966; KHATTAB et al., 1967; MOHRAN et al., 1969; GHANEM, GUIRGIS und DURET, 1970). Ein Vergleich zur experimentell hervorgerufenen S. mansoni-Infektion ist wenig sinnvoll, da genaue Daten über Zeitpunkt und Schwere der Infektion fehlen.

Es erscheint lediglich in diesem Zusammenhang interessant, daß MAYRINC und NEVES (1965) bei Patienten in der toxämischen Phase der Schistosomiasis keine Erhöhung der Transaminasenaktivität im Serum beobachteten, und daß MOHRAN et. al. (1969) deutliche GLDH-Aktivitätsanstiege im Serum von noch nicht offensichtlich klinisch kranken Personen fand.

Bei der Betrachtung aller aus der Humanmedizin bekannten Ergebnisse scheint eine sichere Aussage über Schwere und Zeitpunkt der Erkrankung allein durch die Bestimmung der Transaminasen nicht möglich zu sein. Lediglich bei zusätzlicher Überprüfung von Serumaktivitäten leberspezifischer Enzyme wie SDH und GLDH könnte eine genauere Diagnosestellung in Verbindung mit klinischen und anderen klinisch-chemischen Untersuchungen weitgehend gesichert werden.

2. Nach Behandlung mit Hycanthone-methansulfonat

Wie aus Tab. 17 ersichtlich ist, traten bei allen untersuchten Enzymen im Serum infizierter und mit Hycanthone-methansulfonat behandelten M. natalensis zwischen der 9. und 12. Woche p.i. statistisch signifikante Erhöhungen der Enzymaktivität auf. Besonders deutlich waren die Anstiege der GOT in der 10. Woche p.i. (14 Tage nach Beginn der Behandlung) und der SDH 9 bzw. 10 Wochen p.i. Aus den Ergebnissen bei nicht infizierten behandelten (einfache und doppelt curative Dosis; vergl. Tab. 6) ließ sich bei M. natalensis nicht auf eine vorhandene Lebertoxizität von Hycanthone-methansulfonat in den verwendeten Dosierungen schließen. Allerdings wäre eine kurzfristige Integritätsstörung des Leberparenchyms möglich, da erst 2 Tage nach Abschluß der 5-tägigen Behandlung die Blutentnahme erfolgte und dadurch die evtl. vermehrt im Serum vorhandenen untersuchten Zellenzyme mit ihrer Halbwertszeit zwischen 1/2 und 2 1/2 Tagen (SCHMIDT und SCHMIDT, 1968; BÄR und OHLENDORF, 1970) schon teilweise eliminiert sein könnten.

Durch die Bestimmung der Enzymaktivitäten bei nicht infizierten, behandelten Kontrollen jeweils 7 bzw. 14 Tage nach Beginn der Behandlung sollte lediglich der toxische Einfluß der Substanz auf die Leber zu den Zeitpunkten ausgeschlossen werden, wo auch bei den infizierten, behandelten Mastomys eine Enzymaktivitätsbestimmung vorgenommen wurde. Aus diesen Ergebnissen der Prüfung der Lebertoxizität von Hycanthone-methansulfonat kann bei vorausgesetzter gleicher Substratempfindlichkeit vermutet werden, daß sie von KATZ et al. (1968, 1969) und von FIGUEIREDO et al. (1968) beobachteten Transaminasenaktivitätserhöhungen nach der Behandlung im Serum infizierter Patienten weniger auf eine direkte toxische Wirkung als auf eine Schädigung des Leberparenchyms durch die eingeschwemmten abgetöteten Parasiten verursacht wurde.

Die Enzymaktivitätserhöhungen in den eigenen Untersuchungen bei den infizierten, behandelten Mastomys entsprechen

in ihren zeitlichen Auftreten der von PELLEGRINO und KATZ (1969) beobachteten langsamen Abtötung der Schistosomen durch Hycanthone-sulfamat in experimentell infizierten Baby-Mäusen ebenso wie dem von KHAYYAL, GIRGIS und HENRY (1969) in experimentell infizierten Goldhamstern gesehene verzögerten Absterben der Parasiten. Die erstgenannten Autoren beobachteten bei einer einmaligen im.-Injektion von 20 mg/kg Kgw. Hycanthone-sulfamat 7 Tage nach der Behandlung 5,2%, 15 Tage nach der Therapie 51,9% und 52 Tage nach der Behandlung 73,2% toter Würmer in der Leber. Mit der höheren Dosis von 40 mg/kg Kgw. ergab sich für die gleichen Zeitpunkte der Sektion 13,4%, 45,8% und 85,0% abgestorbener Würmer in diesem Organ.

Auch KHAYYAL und Mitarbeiter fanden 80% der Parasiten eine Woche nach einer einmaligen Behandlung mit Hycanthone in der Leber eingeschwemmt, von denen allerdings noch zahlreiche Würmer lebten. Zu dieser Zeit war es schwierig zwischen toten und lebenden Würmern zu unterscheiden. Erst am Ende der 2. Woche nach der Therapie wurden praktisch alle Schistosomen in der Leber angetroffen.

Auch GÖNNERT (1955) beobachtete in seinen Untersuchungen mit der Muttersubstanz von Hycanthone, dem MIRACIL D, an experimentell infizierten Albinomäusen eine langsame Abtötung der Parasiten. Danach war 8 Tage nach der Behandlung mit 1x350 mg/kg Kgw. des Medikamentes (per os) die Mobilität der Würmer stark herabgesetzt, die Parasiten waren aber erst 10 Tage nach der Therapie vollständig abgetötet. Der Autor beschreibt auch das weitere Schicksal der Parasiten. Danach verlassen unter der Behandlung die Schistosomen ihren Sitz in den Mesenterialvenen und werden mit dem Blutstrom in die Leber geschwemmt, wo sich die Pärchen trennen. Die Beweglichkeit der Parasiten läßt nach; die Schistosomen werden durch den Blutdruck tiefer in die Leber gepreßt und bleiben schließlich als reitende Emboli oder zusammengeknäult in den intrahepatischen Pfortaderzweigen stecken. Sie sterben etwa 10-14

Tage nach der Behandlung, woraufhin als Folge des embolischen Verschlusses größerer Pfortadergefäße ausgedehnte Parenchymnekrosen, dann eine starke Endo- und Periphlebitis um die zugrunde gehenden Parasiten auftreten. Die Entzündungen dauern bis zur völligen Resorption oder bindegewebigen Abkapselung der Parasiten an (1-3, evtl. noch mehr Monate).

GÖNNERT schließt auch aus dem Verlauf der Sterberaten der Mäuse bei gleich starken - behandelten und unbehandelten - Infektionen, daß die Belastung des gesamten Wirtsorganismus nicht entscheidend größer wird, als sie bei der unbehandelten Infektion ist. Jedoch würde eine schwerere direkte Leberschädigung durch absterbende als durch lebende Parasiten verursacht, wobei jedoch nicht unberücksichtigt bleiben dürfte, daß die Eiinfarzierung und der kontinuierliche Blutverlust schon unter der Behandlung aufhören.

Daß eine erneute Leberbelastung nach der Behandlung durch die abgetöteten Würmer auftritt, wurde durch die eigenen Versuche bestätigt. Allerdings sind die Enzymaktivitätserhöhungen nicht so ausgeprägt wie am Ende der Präpatenz (vergl. Tab. 17).

Die in den vorliegenden Versuchen 6 Wochen nach Beginn der Behandlung festgestellten Wurmherde in der Leber (vergl. Tab. 5), die makroskopisch deutlich erkennbar und fest mit dem umgebenden Gewebe verbunden waren, entsprechen denen in der von GÖNNERT publizierten Arbeit. Danach handelt es sich dabei hauptsächlich um die Reste der größeren Männchen mit einer Hülle histiozytärer Zellen und einer mehrschichtigen Lage von Epitheloidzellen, die zu Riesenzellen konfluieren können. Die an Substanz wesentlich ärmeren, kleineren Weibchen sind makroskopisch meist nicht mehr erkennbar, da sie schneller und meist vollständiger abgebaut werden (GÖNNERT, 1955). Eine gewisse Relation zwischen der in diesen Untersuchungen gefun-

denen Anzahl der Wurmherde bei den infizierten, behandelten Tieren und der Wurmbürde bei den infizierten unbehandelten Kontrollen war - wie aus Tab. 5 ersichtlich ist - vorhanden.

Aus der vorliegenden Literatur und den eigenen Untersuchungen geht hervor, daß Hycanthone-methansulfonat als eine hochwirksame schistosomicide Substanz gegen Infektionen mit Schistosoma mansoni angesehen werden kann. Obgleich bei der Anwendung des Präparates in einer 5-Tage Kur bei nicht infizierten Mastomys natalensis weder in der einfachen noch in der doppelt curativen Dosis durch die Aktivitätsbestimmung von Serumenzymen Störungen der Leberfunktion nachgewiesen werden konnten, sollte der Einsatz des Medikamentes bei stark infizierten Personen nach Möglichkeit protrahiert und mit Vorsicht erfolgen, da sich insbesondere am Ende der Präpatenz eine zusätzliche Leberbelastung nachteilig auswirken kann. Wie schon HIGAZI, FAHMY und KADDAH (1960) bemerkten, ist bei deutlicher Erhöhung der Transaminasenaktivität größte Vorsicht beim chemotherapeutischen Eingreifen geboten, da in solchen Fällen sehr wahrscheinlich schon eine starke Leberbelastung vorliegt, die durch die erfolgreiche Behandlung mit schistosomiciden Substanzen noch weiter verstärkt werden könnten. Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen ist nicht auszuschließen, daß die Abtötung der Würmer und deren Einschwemmung in die Leber Komplikationen zur Folge haben können.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In den Infektionsversuchen wurde die hervorragende Eignung von Mastomys natalensis als Endwirt für Schistosoma mansoni bestätigt. Nach Infektionen mit 140 Cercarien sc. konnte eine durchschnittliche Ansitzrate von $45,0 \pm 12,2\%$ festgestellt werden.

Weiterhin wurde die schistosomicide Wirkung von Hycanthone-methansulfonat untersucht. Mit einer $95,9 \pm 1,4\%$ -igen Reduktion der Parasiten bei einer Dosierung von 5×10 mg/kg Kgw.sc. wurde die schon bekannte hohe Wirksamkeit der Substanz gegen Schistosoma mansoni (Liberia-Stamm) in Mastomys natalensis erneut unterstrichen.

Die Untersuchung der Enzymaktivitätsveränderungen im Serum von Schistosoma mansoni infizierten Mastomys natalensis ergaben für GPT, GOT, SDH und GLDH im Vergleich zu den nicht infizierten Kontrolltieren übereinstimmend signifikante Anstiege in der 6. Woche p.i. am Ende der Präpatenz. Bei der Aktivitätsbestimmung von LDH wurden solche Anstiege nicht beobachtet.

In den mit Schistosoma mansoni infizierten und mit Hycanthone-methansulfonat behandelten Gruppen zeigten sich 1-4 Wochen nach Behandlungsbeginn bei allen untersuchten Enzymen signifikante Aktivitätsanstiege. Übereinstimmende Erhöhungen wurden in der 10. Woche p.i. - 14 Tage nach Beginn der fünftägigen Therapie - bei den beiden Transaminasen und bei SDH beobachtet.

Die beim Menschen als leberspezifisch angesehene Sorbit-Dehydrogenase erwies sich sowohl im chemotherapeutisch unbeeinflussten als auch durch die Behandlung mit Hycanthone-methansulfonat beeinflussten Infektionsablauf als sensibelster Indikator für den Nachweis einer Leberparenchymschädigung.

Die Überprüfung der Lebertoxizität von Hycanthone-methan-sulfonat mit Hilfe von Enzymaktivitätsbestimmungen im Serum von Mastomys natalensis ergab in den verwendeten Dosierungen und zu den Zeitpunkten der Blutentnahme - 7- bzw. 14 Tage nach Beginn der jeweiligen Behandlung - keine Anzeichen einer Integritätsstörung der Leberzellen durch die Einwirkung dieser Substanz.

Die Ergebnisse der enzymatischen Untersuchungen wurden mit den aus der Literatur bekannten Werten bei infizierten Albino-mäusen verglichen. Die voneinander abweichenden Befunde wurden im Zusammenhang mit bekannten biologischen und pathophysiologischen Daten unter besonderer Berücksichtigung möglicher mechanischer, toxischer und allergischer Ursachen der Leberzellirritierung bzw. -zerstörung diskutiert.

V. SUMMARY

The usefulness of the "multimammate rat" (Mastomys natalensis) as final host for Schistosoma mansoni has been confirmed in experimental infections. After subcutaneous infections with 140 cercariae an average recovery rate of $45,0 \pm 12,2\%$ was found.

Furthermore the schistosomicidal activity of Hycanthonemethansulfonate was investigated. A dose schedule of 5x10 mg/kg bodyweight subcutaneously showed $95,9 \pm 1,4\%$ efficacy, demonstrating again the high activity of the drug against Schistosoma mansoni infection (Liberian strain) in Mastomys natalensis.

Investigations on the changes of enzyme-activities in serum of infected Mastomys natalensis revealed significant increases of GPT, GOT, SDH and GLDH at the end of the prepatent period, i.e. 6 weeks after infection, when compared with control animals. LDH-levels were in normal range.

In the groups infected with Schistosoma mansoni and treated with Hycanthonemethansulfonate significant increases of all enzymes could be demonstrated one to four weeks after beginning of the 5-day treatment. Corresponding elevations of the transaminases and SDH could be seen 10 weeks after infection, i.e. 14 days after beginning of the therapy.

SDH, known as very liver specific enzyme in man, proved to be the most sensitive indicator for the evaluation of degenerative processes in liver cells of infected non treated and infected animals treated with Hycanthonemethansulfonate.

In serumenzyme-activity tests, examining the liver toxicity of non infected Mastomys natalensis with curative and double curative doses of Hycanthonemethansulfonate, no functional alternations of liver cells could be recognized 7 and 14

days after beginning of the therapy.

These experiments were compared with the corresponding studies in Schistosoma mansoni infected albino mice described in the literature. Differences in these results were discussed in connection with biological and pathophysiological data known in the literature, with special consideration of possible mechanic, toxic and allergic causes of liver cell irritations and destructions.

IV. LITERATURVERZEICHNIS

- ABDALLA, A., M. SHAKIR, A. HAMAMSY, I.M. ALI and J. TAWFIK:
Changes in serum transaminase levels during
treatment of Bilharziasis with tartar emetic.
J. Egypt. Med.Ass. 47, 52-56, (1964)
- AEBI, H. und R. RICHTERICH: Zur Biologie der Enzyme.
Helvet. med. acta 415, 358-387, (1963)
- ALVARIZ, F.G., O.N. DE FREITAS e.P. DALCORSO jr.: Hepatite
tóxica no decurso do tratamento anti-esquistos-
somótico pelos antimoniais.
Hospital, Rio, 67, 451-466, (1965)
- AMELUNG, D. und H.D. HORN: Fermentaktivitätsbestimmungen im
Serum beim Herzinfarkt.
Dtsch. med.Wschr. 81, 1701-1704, (1956)
- ASSHAUER, E.: Zur Frage der toxischen Wirkung dreiwertiger
Antimonpräparate.
Arzneimittel-Forsch. 16, 1546-1549, (1956)
- BÄR, U. und S. OHLENDORF: Studien zur Enzymelimination.
I. Halbwertszeiten einiger Zellenzyme beim
Menschen.
Klin. Wschr. 48, 776-780, (1970)
- BAUMANN, H.: Festlegung eigener Normal- und pathologischer
Bereiche.
Med. Klin. 65, 1587-1592, (1970)
- BERBERIAN, D.A., H. FREELE, D. ROSI, E.W. DENNIS and S. ARCHER:
A comparison of oral and parenteral activity of
Hycanthone and Lucanthone in experimental infections
with Schistosoma mansoni.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 16, 487-491, (1967 a)

- BERBERIAN, D.A., H. FREELE, D. ROSI, E.W. DENNIS and S. ARCHER:
Schistosomicidal activity of Lucanthone hydrochloride, Hycanthone and their metabolites in mice and hamsters.
J. Parasit. 53, 306-311, (1967 b)
- BERBERIAN, D.A., H. FREELE, D. ROSI, T.R. LEWIS, R. LORENZ and S. ARCHER: Comparison of schistosomicidal activity of xanthenones and 4-methyl-3-chloroanilines and their hydroxymethyl analogs in Swiss mice and Syrian hamsters infected with Schistosoma mansoni.
J. Mednl. Chem. 12, 607-610, (1969)
- BERGMAYER, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse.
2. Aufl. Bd. I, Verlag Chemie, Weinheim, (1970)
- BERHSON, I. and H.I. LURIE: Experimental Bilharziasis in animals.
II. Corelation of biochemistry (" liver function tests ") and histopathological changes in the liver in early Bilharziasis.
S.A. Tydskrif vir Geneeskunde 27, 950-954, (1953)
- BODANSKY, O.: Diagnostic applications of enzymes in medicine.
Am. J. Med. 27, 861-874, (1959)
- BOECKER, W. und W.D. HEINRICH: Erfahrungen mit der Transaminasenbestimmung bei subchronischen und chronischen Leberparenchymschäden.
Med. Klin. 55, 1229-1233, (1960)
- BRUNS, F.H. und J. NEUHAUS: Die Aktivität einiger Serum- und Leberenzyme beim experimentellen Tetrachlorkohlenstoffschaden der Maus.
Biochem. Zschr. 326, 242-251, (1955)
- BÜCHER, Th. und P. BAUM: zit. nach: Methoden der enzymatischen Analyse Bd. I, 2. Aufl. Hrsg. von H.U. BERGMAYER
Verlag Chemie, Weinheim, (1970)

- CHEEVER, A.: Hepatic vascular lesions in mice infected with Schistosoma mansoni.
Arch. Path. 72, 648-657, (1961)
- CHEEVER, A.W.: A comparative study of Schistosoma mansoni infections in mice, gerbils, multimammate rats and hamsters.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 14, 211-226, (1965)
- CHEEVER, A.W.: Quantitative comparison of the intensity of Schistosoma mansoni infections in man and experimental animals.
Transact. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 63, 781-795, (1969)
- CLARKE, V. de V., D.M. BLAIR and M.C. WEBER: Field trial of Hycanthone (ETRENOL-Winthrop) in the treatment of urinary and intestinal Bilharziasis.
Cent. Afr. J. Med. 15, 1-6, (1969)
- COHEN, L., J. DJORDJEVICH and S. JAKOBSEN: The contribution of isozymes of serum lactic dehydrogenase (LDH) to the diagnosis of specific organ injury.
Med. Clin. North America 50, 193-209, (1966)
- CORNELIUS, C.E., L.G. BURNHAM and H.E. HILL: Serum transaminase activities of thoroughbred horses in training.
J. Am. vet. med. Ass. 142, 639-642, (1963)
- COUTHINO-ABATH, E., J.M. BARBOSA e J.A. AMARAL: Alteracoes bioquimicas na esquistossomose mansonica humana, com especial referencia ao metabolismo lipidico.
Rev. bras. Malar. Doenc. Trop. 17, 293-307, (1965)
- DUBACH, U.C.: Diagnostische Bedeutung der Serumglutaminsauren-oxalessigsuren-transaminase.
Helvet. med. acta 24, 357-362, (1957)
- DUBACH, U.C.: Organspezifische Diagnose mit Hilfe von Isoenzymen der Serum-Lactatdehydrogenase.
Schweiz. med. Wschr. 92, 1436-1442, (1962)

EISENBURG, J.: Diagnostische Interpretation von Serumenzym-Veränderungen bei Lebererkrankungen.
Fortschr. Med. 86, 849-852, 903-908, (1968)

ELKIS, H., D.A. MEIRA e V. AMATO NETO: Avaliacao da toxicidade de anti-helminticos através da determinacao da taxa serica de transaminase glutamico-oxalacetica.
Rev. Hosp. Clin. 17, 114-127, (1963)

ERHARDT, A., G. LÄMMLER, E. HINZ und H. THEMANN: Experimentelle Invasionen bzw. Erzeugung von Krankheiten durch Metazoen bei Laboratoriumstieren.
In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Band XVI: Erzeugung von Krankheitszuständen durch das Experiment, Teil 9: Infektionen. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964, 8-33 (1964)

FAIGLE, J.W., D.M. BLAIR, V.deV.CLARKS, L.A.G. DAVIDSON, D.C. DUKES and H. KEBERLE: The metabolism of niridazole (AMBILHAR[®]) in man.
I. Investigations on patients suffering from clinically mild forms of Schistosoma haematobium and Schistosoma mansoni infection.
Ann. trop. Med. Parasit. 64, 373-382, (1969 a)

FAIGLE, J.W., A.D. COUTRINO, H. KEBERLE and F. TRINDADE BARRETO: The metabolism of niridazole (AMBILHAR[®]) in man.
II. Investigations on patients suffering from clinically advanced forms of Schistosoma mansoni infection.
Ann. trop. Med. Parasit. 64, 383-393, (1969 b)

FAYEZ, M. and RAGHEB, M.: Effect of trivalent antimony treatment of Schistosomiasis on liver function tests.
J. Egypt. Med. Ass. 42, 719-726, (1959)

- FEISSELI, S., G. FORSTER, G. LAUDAHN, E. SCHMIDT und F.W. SCHMIDT: Normalwerte und Alterung von Hauptkettenenzyme im Serum.
Klin. Wschr. 44, 390-396 (1966)
- FIGUEIREDO, J.E.M., E.A. CARVALHO, J.S. CARVALHO, V.MACEDO, H.J.D. GONCALVES e M.A. MONTENEGRO: Tolerabilidade do Hycanthone e resultados preliminares quanto a sua eficácia no tratamento da equistossomose mansonica.
Gaz. med. Bahia 68, 124-131, (1968)
Zit. aus Trop. Dis. Bull. 66, 827, (1968)
- FRIEND, Ch., F. WROBLEWSKI and J.S. LA DUE: Glutamic-oxaloacetic transaminase activity of serum in mice with viral hepatitis.
J. Exp. Med. 102, 699-704, (1955)
- GARSON, S., A. DURAN and J.S. WILLIAMS: Alterations in serum glutamic-oxaloacetic-transaminase (SGO-T) in the course of experimental Schistosomiasis mansoni.
J. Parasit. 43, (5.Sect.2) 27, (1957)
- GERLACH, U.: Pathologischer Übertritt von Sorbitdehydrogenase ins Blut bei Lebererkrankungen.
Klin. Wschr. 35, 1144, (1957)
- GERLACH, U.: Zur klinischen Bedeutung der Aktivitätsmessung von Sorbitdehydrogenase im menschlichen Blutserum.
Klin. Wschr. 37, 93 (1959)
- GERLACH, U.: Einige pathologische Grundlagen der klinischen Enzymdiagnostik.
Enzymologia 30, 29-48, (1966)
- GHANEM, M.H., F.K. GUIRGIS and El-SAWY: Serum and ascitic fluid lactic dehydrogenase in bilharzial (schistosomal) hepatic fibrosis.
J. Trop. Med. Hyg. 73, 240-244, (1970)

GÖGGEI, K.H.: Über die Fermentdiagnostik und ihre klinische Bedeutung.

Med. Klin. 53, 933-937, (1958)

GÖNNERT, R.: Schistosomiasis Studien II, III, IV.

Z. Tropenmed. Parasit. 3, 33-52, 257-279,
279-336, (1955)

HAUSS, W.H., U. GERLACH und E. SCHURMEYER: Über die Pathogenese und die Bedeutung der Hyperfermentämie.

Dtsch. med. Wschr. 83, 1310, (1958)

HESS, B.: Enzyme im Blutplasma.

Biochemie und Klinik, Monographie Hrsg.G.Weitzel
und N.Zöllner, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1966)

HIGAZI, A.M., A.R. FAHMY and S. KADDAH: Serum glutamic oxaloacetic transaminase in hepatic Bilharziasis.

J. Egypt. Med. Ass. 43, 923-928, (1960)

HSIEH, K.M. and H.T. BLUMENTHAL: Serum lactic dehydrogenase levels in various disease states.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 91, 626-636, (1956)

KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1962)

KATZ, N., J. PELLEGRINO, M.T. FERREIRA, C.A. OLIVEIRA and C.B. DIAS: Preliminary clinical trials with Hycanthone, a new antischistosomal agent.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 17, 743-746, (1968)

KATZ, N., J. PELLEGRINO and C.A. OLIVEIRA: Further clinical trials with Hycanthone, a new antischistosomal agent.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 18, 924-930, (1969)

- KHATTAB, M., A.H. ZAKI, B.M. EL KAMMAH and A. AGADI: Serum and ascitic fluid enzymatic studies in bilharzial hepatosplenic fibrosis.
J. Egypt. Med. Ass. 50, 381-390, (1967)
- KHAYYAL, M.T., N.I. GIRGIS and W. HENRY: Effectiveness of a single dose of Hycanthonc orally in experimental Schistosomiasis in hamsters.
Bull. Wld. Hlth. Org. 40, 963-965, (1969)
- KIKUTH, W. and R. GÖNNERT: Experimental studies on the therapy of Schistosomiasis.
Ann. trop. Med. Parasit. 42, 256-267, (1948)
- KLOETZEL, K.: Egg and pigment production in Schistosoma mansoni infections of the white mouse.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 16, 293-299, (1967)
- KLOETZEL, K.: Tissue reactions to Schistosoma mansoni eggs:
I. Serological and histological reactions at various intervals after infections.
Transact. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 63, 459-469, (1969)
- KONTTINEN, A. and P.I. HALONEN: Serum α -hydroxybutyric dehydrogenase (HBD) in myocardial infarction.
Am. J. Cardiol. 10, 525-531, (1962)
- KREUTZ, F.H.: Klinisch-chemische Untersuchungen bei Lebererkrankungen.
Internist 7, 13-21, (1966)
- LA DUE, J.S., F. WROBLEWSKI and A. KARMEN: Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction.
Science 120, 497-499, (1954)

- LA DUE, J.S. and F. WROBLEWSKI: Significance of the serum glutamic oxalacetic transaminase activity following acute myocardial infarction.
Circulation 11, 871-877, (1955)
- LAMBERT, C.R.: Nouveau traitement des Schistosomiasis et de l'ambiase le CIBA 32644-Ba.
Acta trop. 23, 1-80, (1966)
- LÄMMLER, G.: Beiträge zur experimentellen Schistosomiasis.
I. Mitteilung.
Z. Tropenmed. Parasit. 2, 294-310, (1958)
- LÄMMLER, G.: Die experimentelle Chemotherapie der Trematoden-Infektionen und ihre Problematik. I. und III. Teil.
Z. Tropenmed. Parasit. 15, 95-123, 338-368, (1964)
- LÄMMLER, G. and G. KLÖPFER: Experimental Opisthorchiasis in dogs and the host reaction.
Proc. Third Conf. W. Ass. Vet. Parasit. Lyons.
23-27, (1967)
- LÄMMLER, G.: Chemotherapy of trematode infections. In:
Advances in Chemotherapy. Vol. 3, 153-251, (1968)
Academic Press, London-New York
- LÄMMLER, G., H. ZAHNER und I. TEXDORF: Infektionsversuche mit Darmnematoden, Cestoden und Trematoden bei Mastomys natalensis (Smith, 1834)
Z. Parasitenk. 31, 166-202, (1968)
- LÄMMLER, G. und PETRANYI, G.: Über die chemotherapeutische Wirksamkeit schistosomicider Substanzen bei der Schistosoma mansoni-Infektion der Mastomys natalensis.
Ref. 5. Tagung Dtsch. Ges. Parasit., Tübingen, 1970
Z. Parasitenk. 34, (1), 21, (1970)

- LÄMMLER, G. and G. PETRANYI: Chemotherapeutic studies in experimental Schistosoma mansoni infection of Mastomys natalensis.
Bull. Wld. Hlth. Org. 42, (1971) in press.
- LANG, H., R. HELGER und N. HENNRICH: Enzyme in Diagnostik und Therapie.
Ärztl. Praxis 87, 2937 u.2955-2960, (1966)
- LAWRENCE, J.A. and R.L. Mc KENZIE: Treatment of Schistosoma mathei infestation in sheep: Further observations.
J.S. Afr. vet. med. Ass. 41, 298-306, (1970)
- LEE, H.G. and A.W. CHEEVER: Resistance of femal Schistosoma mansoni to Hycanthone and Lucanthone.
J. Parasit. 56 (4); Proc. 2nd. Internat. Congr. Parasit., Washington 1, 203 (1970)
- LETTOW, E.: Fermentdiagnostik des Tetrachlorkohlenstoffscha-
dens der Leber beim Hund.
Berliner Münchner tierärztl. Wschr. 73, 25-27, (1960)
- LEUTHARDT, E.: Lehrbuch der physiologischen Chemie.
Walter De Gruyter & Co., Berlin, (1963)
- LICHTENBERG, F.v., J.H. SMITH and A.W. CHEEVER: The Hoeppli
phenomenon in Schistosomiasis. Comparative patho-
logy and immunopathology.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 15, 886-895, (1966)
- LINDE, S.: A comparison between the enzyme patterns (GO-T,
GP-T, LD) in serum and tissue extracts in cardiac
and hepatic diseases,
Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 10, 303-307, (1958)
- LURIE, H.I. and B. DE MEILLON: Experimental bilharziasis in
laboratory animals.
III. A comparison of the pathogenicity of S.bovis,
South African and egyptian strains of S. mansoni
and S. haematobium,
S. A. Tydskrif vir Geneeskunde 1, 79-82, (1956)

- MATTENHEIMER, H.: Mikromethoden für das klinisch-chemische und biochemische Laboratorium.
Walter De Gruyter & Co., Berlin, (1966)
- MAUSS, H.: Über basisch substituierte Xanthon- und Thioxanthon-Abkömmlinge; Miracil, ein neues Chemotherapeutikum.
Chem. Ber. 81, 19-31, (1948)
- MAYRINC, W. e J. NEVES: E estudo das transaminases glutamico-piruvica e glutamico-oxalacetica em pacientes de forma-toxemica da esquistossomose mansoni.
Hospital, Rio., 68, 163-165, (1965)
- MOHRAN, Y., K. BASMI, M.S. SHOEIB, M.R. ZAWAHARI and Y. ABDEL-GHAFFER: Serum isocitric dehydrogenase and glutamic dehydrogenase in Schistosomiasis.
Transact. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 63, 349-353, (1969)
- MOLANDER, D.W., E. SHEPPARD and M.A. PAYNE: Serum transaminase in liver disease.
J. Am. Med. Ass. 163, 1461-1465, (1957)
- MOUSA, A.H., A. ZEIN EL-ABDIN, A. EL-GAREM and E.H. EL-RAZIKY: Therapeutic evaluations of Hycanthone in school children in a rural endemic area in VAR.
J. Parasit. 56, (4); Proc. 2nd Internat. Congr. Parasit., Washington. 2, 451, (1970)
- NAUCK, E.G.: Lehrbuch der Tropenkrankheiten.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart. (1967)
- NEUMANN, V. und V. MADEROVA: Der Einfluß des Hungerns auf die Aktivität der GOT und GPT des Blutserums klinisch gesunder Pferde und Rinder.
Vet. Medicina, 5, 809-818, (1960)

- NYDICK, J., F. WROBLEWSKI and J.S. LA DUE: Evidence for increased serum glutamic-oxalacetic transaminase (SGO-T) activity following graded myocardial infarcts in dogs.
Circulation 12, 161-168, (1955)
- OETTLÉ, A.G., B. DE MEILLON and B. LAZER: Carcinomas of the glandular stomach and hepatomas in Rattus (Mastomys natalensis) infected with Bilharzia mansoni.
Acta Unio internat. cancer. 15, 200-202 (1959)
- OTTO, P., E. SCHMIDT und F.W. SCHMIDT: Enzymspiegel im Serum bei körperlicher Arbeit und ambulanten Patienten.
Klin. Wschr. 42, 75-81, (1964)
- PAGE, C.R. and F.J. ETGES: Pathology of prepatent, lethal Schistosomiasis mansoni in hyperinfected mice.
J. Parasit. 56 (4); Proc. 2nd Internat. Congr. Parasit., Washington. 1, 256 (1970)
- PAUTRICEL, R., J. TRIBOULEY et J. DURET: L'activité transaminasique du sérum chez des sujets bilharziens avant et après traitement par le dimercaptosuccinate d'antimoine sodique.
Bull. Soc. Path. Exot. 56, 992-999 (1963)
- PELLEGRINO, J. and J. FARIA: The oogram method for the screening of drugs in Schistosomiasis mansoni.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 14, 363-369 (1965)
- PELLEGRINO, J., N. KATZ and J.F. SCHERER: Oogram studies with Hycanthone, a new antischistosomal agent.
J. Parasit. 53, 55-59 (1967)
- PELLEGRINO, J. and N. KATZ: Infection of baby mice with Schistosoma mansoni; Some biological aspects in connection with experimental chemotherapy.
Transact. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 63, 568-575 (1969)

- PETRANYI, G.: Chemotherapeutische Untersuchungen an der Schistosoma mansoni-Infektion der Mastomys natalensis.
Vet. med. Diss. Gießen (1969)
- PITCHFORD, R.J.: Natural Schistosome infections in South African rodents.
Transact. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 53, 213 (1959)
- PITCHFORD, R.J. and P.S. VISSER: The role of naturally infected wild rodents in the epidemiology of Schistosomiasis in the eastern Transvaal.
Transact. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 56, 126-135 (1962)
- PUCCI, R.: L'attività delle transaminasi sieriche nelle Schistosomiasi da S. mansoni e da S. haematobium.
Arch. Ital. Sci. Med.Trop.Parasit. 50, 143-150 (1969a)
- PUCCI, R. e.V. RINALDI: Studio dell'attività transaminasica nelle Schistosomiasi in corso di trattamento con imidazolidone.
Arch. Ital. Sci. Med.Trop.Parasit. 50, 159-168 (1969b)
- RENNER, E.: Mathematisch-statistische Methoden in der praktischen Anwendung.
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg. (1970)
- ROGERS, S.H. and E. BUEDING: The effects of Hycanthone on Schistosoma mansoni in mice and hamsters.
J. Parasit. 56 (4); Proc. 2nd Internat. Congr. Parasit. Washington. 1, 288, (1970)
- ROSI, D., G. PERRUZZOTI, E.W. DENNIS, D.A. BERBERIAN, H.FREELE and S. ARCHER: A new, active metabolite of "Miracil D"
Nature 208, 1005-1006, (1965)
- ROSI, D., G. PERRUZZOTI, E.W. DENNIS, D.A. BERBERIAN, H.FREELE, B.F. TULLAR and S. ARCHER: Hycanthone, a new active metabolite of Lucanthone.
J. Med. Chem. 10, 867-876, (1967)

- SADUN, E.H. and J.S. WILLIAMS: Biochemical aspects of Schistosomiasis mansoni in mice in relation to worm burdens and duration of infection.
Exp. Parasit. 18, 266-273, (1966)
- SAIF, M., A. ABDALLAH, A. EL-ROOBY, M. SHAKIR, J. TAWFIK and S. SABET: Serum transaminases in Bilharziasis and the immediate effect of antibilharzial treatment thereupon.
Z. Tropenmed. Parasit. 15, 199-207, (1964)
- SALGADO, J.A., C. VELOSO, C.A. de OLIVEIRA, D.A.F. CHAMONE, M.S. LEMOS, N. KATZ e. J. PELLEGRINO: Alterações electrocardiograficas observadas em pacientes com Esquistossomose mansoni tratados com um derivado hydroximetilico do Miracil D (Hycanthone)
Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 10, 312-315, (1968)
- SAOUD, M.F.A.: The infectivity and pathogenicity of geographical strains of Schistosoma mansoni.
Transact. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 60, 585-600, (1966)
- SCHMIDT, E. und F.W. SCHMIDT: Über Enzym-Muster im Serum.
Klin. Wschr. 38, 1009, (1960)
- SCHMIDT, E. und F.W. SCHMIDT: Methode und wert der Bestimmung der Glutaminsäure-Dehydrogenase-Aktivität im Serum.
Klin. Wschr. 40, 962-968, (1962)
- SCHMIDT, E. und F.W. SCHMIDT: Enzym-Muster menschlicher Gewebe als Grundlage diagnostischer Verwertung.
Regensburger Jahrbuch f. ärztl. Fortbildung, 12, 207-216, (1964)
- SCHMIDT, E. und F.W. SCHMIDT: Enzymfibel; Praktische Enzymdiagnostik.
Biochem. Abteilung, C.F. Boehringer & Soehne GmbH, Mannheim (1969)

- SCHMIDT, E. und F.W. SCHMIDT: Die Bedeutung der enzymatischen Analyse in der Medizin. Grundlagen. Diagnostik, Verlaufs- und Therapie-Kontrolle; Lebererkrankungen.
In: Methoden der enzymatischen Analyse, herausgegeben von H.V. Bergmeyer.
Verlag Chemie, Weinheim, 6-14, 14-30, (1970)
- STANDEN, O.D.: Chemotherapy of helminthic infections. In: Experimental Chemotherapy. Vol. 1, 701-892, (1963)
Academic Press, New York
- SCHWETZ, J.: On two Schistosomes of wild rodents of the Belgian Congo: Schistosoma rodhaini Brumpt, 1931; and Schistosoma mansoni var. rodentorum Schwetz, 1953; and their relationship to S. mansoni of man. Transact. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 48, 89-100, (1954)
- SCHWETZ, J.: Infection expérimentale d'un rat de maison (Rattus rattus) et d'un rat sauvage (Mastomys coucha) par Schistosoma rodhaini. Bull. Soc. Exot. 48, 180-182, (1955)
- SPITAEELS, J. et Y. BOUNAMEAUX: Toxicité du dimercaptosuccinate d'antimoine. Contribution à l'étude des réactions hépatiques par dosage de l'ornithine carbamyl transférase sérique. Ann. Soc. Belg. Méd. Trop. 46, 697-708, (1966)
- STRUFE, R.: Stoffwechsel-Untersuchungen mit Miracil D. Medizin und Chemie 7, 337-366, Verlag Chemie, Weinheim (1963)
- TEXDORF, I.: Mastomys natalensis (Smith, 1834) und ihre Eignung als Endwirt für Tremadoden im Vergleich zu anderen Laboratoriumstieren. Vet. med. Diss., Gießen, (1967)

- THORPE, E.: Liver damage and host-parasite relationship in experimental Fascioliasis in the albino rat. Res. vet. Sci. 6, 498-509, (1965)
- THYSSEN, J.: Über die fasciolide Wirksamkeit und ihre Auswirkung auf die pathophysiologischen Veränderungen des Blutes bei Fasciola hepatica infizierten Schafen. Vet. med. Diss., Gießen, (1970)
- TRAUTSCHOLD, I. und E. WERLE: Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse von HOPPE-SEYLER/THIERFELDER; 10. Auflage, 6. Band, Teil A,B,C. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1966)
- Van VLEET, J.F. and J.O. ALBERTS: Evaluation of liver function tests and liver biopsy in experimental carbone tetrachloride intoxication and extrahepatic bile duct obstruction in the dog. Am. J. Vet. Res. 29, 2119-2131, (1968)
- WARBURG, O., W. CHRISTIAN und A. GRIESE: Wasserstoffübertragendes Co-Ferment, seine Zusammensetzung und Wirkungsweise. Biochem. Zschr. 283, 157, (1935)
- WARBURG, O. und W. CHRISTIAN: Pyridin, der wasserstoffübertragende Bestandteil von Gärungsfermenten. Biochem. Zschr. 287, 291, (1936)
- WARBURTON, F.G. and J. WADDECAR: Use of cellulose acetate gel (Cellogel) for the demonstration of lactic dehydrogenase isoemzymes. J. Clin. Path. 19, 517-520, (1966)
- WEBER, E.: Grundriß der biologischen Statistik. Gustav Fischer Verlag - Stuttgart, (1967)

- WIELAND, Th. und G. PFLEIDERER: Nachweis der Heterogenität von Milchsäuredehydrogenase verschiedenen Ursprungs durch Trägerelektrophorese.
Biochem. Zschr. 329, 112-116, (1957)
- WIELAND, Th., G. PFLEIDERER, I. HAUPT und W. WÖRNER: Über die Verschiedenheit der Milchsäuredehydrogenasen.
Biochem. Zschr. 332, 1-10, (1959)
- WOHLGENUTH, J.: Über eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung des diastatischen Ferments.
Biochem. Zschr. 9, 1-9, (1908)
- WROBLEWSKI, F., G. JERVIS and J.S. LA DUE: The diagnostic, prognostic and epidemiologic significance of serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGO-T) alterations in acute hepatitis.
Ann. Int. Med. 45, 782-800, (1956 a)
- WROBLEWSKI, F. and J.S. LA DUE: Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac and hepatic disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 91, 568-571, (1956 b)
- WÜST, H. und G. THUSS: Vergleichende Untersuchungen von LDH-Isoenzymbestimmungsmethoden.
Ärztl. Laborat. 12, 97-108, (1966)
- YARINSKY, A. and H. FREELE: A comparison of molluscidal and mollusc inhibitory activity of Hycanthone and Lucanthone and the effect of the drugs on the development of Schistosoma mansoni in the snail intermediate host, Australorbis glabratus.
J. Trop. Med. Hyg. 73, 23-27, (1970 a)
- YARINSKY, A., P. HERNANDEZ and E.W. DENNIS: The uptake of tritiated Hycanthone by male and female Schistosoma mansoni worms and distribution of the drug in plasma and whole blood of mice following a single intramuscular injection.
Bull. Wld. Hlth. Org. 42, 445-449, (1970 b)

Herrn Professor Dr. G. Lämmle danke ich für
die Überlassung des Themas und die mir stets
gewährte Unterstützung bei der Durchführung
der Arbeit.

Lebenslauf

Am 10.1.1945 wurde ich, Jürgen Schuster, als Sohn des Dozenten Alfred Schuster und seiner Ehefrau Auguste, geb. Brück, in Erda/Krs. Wetzlar geboren.

Von 1951 bis 1955 besuchte ich die Goethe-Schule in Gießen und von 1955 bis 1964 die Justus Liebig-Schule am selben Ort, an der ich 1964 die Reifeprüfung ablegte.

Im Jahre 1964 nahm ich das Studium der Veterinärmedizin an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Justus Liebig-Universität in Gießen auf und schloß es 1969 mit der Tierärztlichen Prüfung erfolgreich ab. Im November 1969 erhielt ich die Approbation als Tierarzt.

Ab Januar 1970 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Parasitologie und Parasitäre Krankheiten der Tiere tätig. Seit November 1970 arbeite ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter am genannten Institut.

